



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ-ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
Διευθυντής: ΣΤΑΘΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

Διδακτορική Διατριβή

**«Μελέτη Πρωτεϊνών Επαγουσών την Κυτταρική Επιβίωση σε
Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα»**

ΥΠΟ

ΚΟΥΡΕΛΗ ΤΑΞΙΑΡΧΗ

Ιατρού Αιματολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος
Λάρισα, 2018

© 2018 **ΚΟΥΡΕΛΗΣ ΤΑΞΙΑΡΧΗΣ**

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)	Βασιλόπουλος Γεώργιος Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2^{ος} Εξεταστής	Γιαννακούλας Νικόλαος Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3^{ος} Εξεταστής	Κωτσάκης Αθανάσιος Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
4^{ος} Εξεταστής	Κατσιάρη Χριστίνα Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Ρευματολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
5^{ος} Εξεταστής	Σακκάς Λάζαρος Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
6^{ος} Εξεταστής	Στεφανίδης Ιωάννης Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
7^{ος} Εξεταστής	Τσέζου Ασπασία Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα παλαιότερα εθεωρούντο σπάνια αιματολογικά νοσήματα, αλλά σήμερα καταλαμβάνουν τις πρώτες θέσεις μεταξύ των αιματολογικών νεοπλασμάτων.

Τα νοσήματα αυτά χαρακτηρίζονται από συχνή εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία και δεδομένων των διακριτών σταδίων κατά την διαδικασία αυτής της εξέλιξης αποτελούν ενδιαφέρον παράδειγμα πολυσταδιακής καρκινογένεσης ελκύοντας το ενδιαφέρον των ερευνητών για την μελέτη των μεταβολών, που συμβαίνουν στα διάφορα στάδια εξέλιξης της νόσου.

Μέχρι σήμερα, παρόλο που τα τελευταία 7 έτη έχουν ανακαλυφθεί >40 μεταλλαγμένα γονίδια σχετιζόμενα με τα MDS, δεν υπάρχει πλήρης κατανόηση της παθοφυσιολογίας των συνδρόμων αυτών με αποτέλεσμα να μην υπάρχει αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση. Η ανεπαρκής κατανόηση, η ενδογενής βιολογική πολυπλοκότητα, η παρουσία συννοσηρότητας και η κακή γενική κατάσταση στους τυπικούς ηλικιωμένους ασθενείς με MDS αποτελούν τροχοπέδη στην ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών θεραπειών.

Στην διατριβή αυτή έγινε προσπάθεια μελέτης πρωτεϊνών, που σχετίζονται με την επιβίωση του μυελοδυσπλαστικού κλώνου, παρότι αυτός δεν έχει πλεονέκτημα επιβίωσης σε σχέση με τον φυσιολογικό και παρότι παρουσιάζει αυξημένη απόπτωση, η οποία θεωρητικά θα έπρεπε να οδηγήσει σε σταδιακή εξαφάνιση του MDS κλώνου.

Στην προσπάθεια αυτή με ενέπνευσαν και με βοήθησαν στα πρώτα βήματα ο καθηγητής Παθολογίας κ Νικόλαος Σταθάκης, και ο καθηγητής Ογκολογίας κ Χρίστος Παπανδρέου του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, τους οποίους θα ήθελα να ευχαριστήσω.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής για την επικοινωνιακή συνεργασία και τα μέλη της επταμελούς κριτικής επιτροπής για τα κριτικά σχόλια.

ΚΟΥΡΕΛΗΣ ΤΑΞΙΑΡΧΗΣ

Στην οικογένειά μου

Στους γονείς μου

Στους δασκάλους μου

Curriculum Vitae and Bibliography

Taxiarchis Kourelis, MD

1. PERSONAL INFORMATION

Place of Birth – Athens, Greece

Citizenship: - Greek

2. PRESENT ACADEMIC RANK AND POSITION

Assistant Professor

Senior Associate Consultant

Mayo Clinic, Rochester, MN

3. EDUCATION

Experimental School of the University of Athens	06/2000
University of Athens Medical School, Athens, Greece,MD	08/2006
Proficiency Certificate in English Language of the University of Cambridge	1997
Mittelstufe Certificate of the University of Goethe in German Language	1997

4. BOARD CERTIFICATION(S)

American Board of Internal Medicine	08/2012
American Heart Association	07/2012
Advanced Cardiac Life Support	
American Board of Internal Medicine- Medical Oncology	10/2015
American Board of Internal Medicine-Hematology	10/2016

5. LICENSURE

Athens Medical Association
Greece

Aug 2006

Minnesota

Internal Medicine #55685

07/2012

6. HONORS/AWARDS

ASCO Merit Award

06/2014

Amyloidosis Society Travel Award

04/2014

Small Grants Award, Department of Medical
Oncology, Mayo Clinic

05/2014

Distinguished Hematology/Oncology trainee of the
year

03/2015

Society of Hematology and Oncology travel award

05/2015

Hematology Division Grant

02/2016

Career Enhancement Award. Mayo Myeloma

08/2017

SPORE

7. EDITORIAL ACTIVITIES

Ad Hoc reviewer

- | | |
|---|--------------|
| 1. Leukemia and Lymphoma | |
| 2. Clinical Lymphoma and Myeloma | 2014-present |
| 3. International Journal of Cancer | 2014-present |
| 4. Mayo Clinic Proceedings | 2015-present |
| 5. American Journal of Hematology | 2015-present |
| 6. Leukemia | 2015-present |
| 7. Blood Cancer Journal | 2015-present |
| 8. Case Reports Hematology | 2015-present |
| 9. Molecular Pharmaceutics | 2015-present |
| 10. Biology of Blood and Marrow Transplantation | 2016-present |
| 11. British Medical Journal-Open | 2016-present |
| 12. Journal of Proteome Research | 2016-present |
| 13. Blood | 2016-present |

8. PREVIOUS PROFESSIONAL POSITIONS AND MAJOR APPOINTMENTS

Research Fellow – Department of Hematology, University of Thessalia, Larisa, Greece	08/2006-12/2007
Research Fellow – Department of Experimental Therapeutics, Tufts Medical School, Boston, MA	12/2007-06/2009
Internal Medicine Resident – University of Connecticut, Farmington, CT	06/2009-07/2012
Hematology-Oncology Fellow -Mayo Clinic College of Medicine	07/2012-06/2015
Advanced Hematology (Myeloma) Fellow -Mayo Clinic College of Medicine	07/2015-06/2016
Senior Associated Consultant -Mayo Clinic, Division of Hematology	07/2016-this day

9. PROFESSIONAL & COMMUNITY MEMBERSHIPS, SOCIETIES AND SERVICES

Professional Memberships & Services

Hellenic Bioscientific Association of the USA	2006
American Society of Clinical Oncology	2007
American Society of Hematology	2012
International Society of Amyloidosis	2012
International Myeloma Working Group	2016
American Society of Bone Marrow Transplant (ASBMT)	2016
International Society for the Advancement of Cytometry	2017

10. EDUCATIONAL ACTIVITIES

A. Teaching

Teaching Mayo Medical Students:	06/2012-this day
Plasma	Cell
	Dyscrasias

B. Academic Career Development

Attended:

Grant Writing Workshop, Mayo Clinic, Rochester, MN

Writing and publishing medical research Workshop, Mayo Clinic, Rochester, MN

NCI CTEP Fellowship

ASH CRTI workshop

11. INSTITUTIONAL/DEPARTMENTAL ADMINISTRATIVE RESPONSIBILITIES, COMMITTEE MEMBERSHIPS AND OTHER ACTIVITIES

Mayo Clinic in Rochester

Member, Mayo Clinic Amyloid Interest Group	01/2014-present
Member, Mayo Clinic Dysproteinemia Research Group	01/2014-06/2016
Senior Associate Consultant, Division of Hematology, Mayo Clinic	07/2016-present

12. PRESENTATIONS

International

1. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define an equally high risk population in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. **Oral Presentation.** American Society of Clinical Oncology. Chicago, IL 06/2013
2. Clarifying Immunoglobulin variable region family usage in AL amyloidosis using mass spectrometry. **Oral Presentation.** 14th International Amyloidosis Symposium. Indianapolis, IN. 05/2014

- | | |
|--|---------|
| 3. Long-term disease control in patients with newly diagnosed multiple myeloma after suspension of lenalidomide therapy. Poster Presentation. American Society of Hematology Meeting, New Orleans, Louisiana. | 12/2013 |
| 4. Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis is diagnosed late in patients with preexisting plasma cell dyscrasias. Poster Presentation. 14 th International Amyloidosis Symposium Indianapolis, IN | 05/2014 |
| 5. Immunoglobulin Variable Region Family Usage and Outcomes of Patients with Systemic Light Chain Amyloidosis. Poster Presentation. American Society of Hematology Meeting, San Francisco, CA. | 12/2014 |
| 6. Temozolomide Induced Bone Marrow Suppression- a Single Institution Outcome Analysis and Review of Literature. Poster Presentation. American Society of Hematology Meeting, San Francisco, CA | 12/2014 |
| 7. Outcomes of patients with POEMS syndrome that progress or relapse after first line chemotherapy. Poster Presentation. American Society of Clinical Oncology. Chicago, IL | |
| 8. Outcomes of patients with localized amyloidosis: A Mayo Clinic experience. Oral Presentation. SOHO annual meeting Houston, 2015. | |
| 9. Characterizing the amyloidogenic protein in patients progressing to light chain amyloidosis from asymptomatic precursor states using mass spectrometry. IMWG meeting, New Delhi, India, 2017 | |

13. CLINICAL PRACTICE, INTERESTS

Plasma Cell Dyscrasias, Amyloidosis

14. RESEARCH INTERESTS

Plasma Cell Dyscrasias, Amyloidosis

15. RESEARCH GRANTS AWARDED

Junior-Primary Investigator	Small Grants Program Award, Mayo Clinic Department of Medical Oncology). Lung Cancer and Thrombosis.	5/2014 - 05/2015
	. 5,000\$	
Junior-Primary Investigator	Hematology Division Grant. Does the amyloid proteome predict organ response to treatment? 20,000\$	02/2016-02/2017
Primary Investigator	Myeloma SPORE Career Enhancement award. Clarifying the role of the bone marrow immunome in multiple myeloma progression and response to therapy using mass cytometry (CyTOF). 75,000\$.	09/2017

16. BIBLIOGRAPHY

Full length, peer-reviewed, original articles

1. Abeykoon JP, Paludo J, King RL, Ansell SM, Gertz MA, LaPlant BR, Halvorson AE, Gonsalves WI, Dingli D, Fang H, Rajkumar SV, Lacy MQ, He R, **Kourelis T**, Reeder CB, Novak AJ, McPhail ED, Viswanatha DS, Witzig TE, Go RS, Habermann TM, Buadi FK, Dispenzieri A, Leung N, Lin Y, Thompson CA, Hayman SR, Kyle RA, Kumar SK, Kapoor P. MYD88 mutation status does not impact overall survival in Waldenström macroglobulinemia. Am J Hematol. 2017 Oct 28
2. Lakshman A, Singh PP, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Dingli D, Hwa YL, Fonder AL, Hobbs M, Hayman SR, Zeldenrust SR, Lust JA, Russell SJ, Leung N, Kapoor P, Go RS, Lin Y, Gonsalves WI, **Kourelis T**, Warsame R, Kyle RA, Kumar SK.

3. Mangaonkar A, Khateeb HA, Duma N, Louis EKS, McKeon A, Patnaik M, Hogan W, Litzow M, **Kourelis T**. Immune-Mediated Autonomic Neuropathies following Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia. Case Rep Hematol. 2017
4. Ailawadhi S, Mikhael JR, LaPlant BR, Laumann KM, Kumar S, Roy V, Dingli D, Bergsagel PL, Buadi FK, Rajkumar SV, Fonseca R, Gertz MA, Kapoor P, Sher T, Hayman SR, Stewart AK, Dispenzieri A, Kyle RA, Gonsalves WI, Reeder CB, Lin Y, Go RS, Leung N, **Kourelis T**, Lust JA, Russell SJ, Chanan-Khan AA, Lacy MQ. Pomalidomide-dexamethasone in refractory multiple myeloma: long-term follow-up of a multi-cohort phase II clinical trial. Leukemia. 2017 Sep 1
5. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Hayman SR, Hogan WJ, Kapoor P, Lacy MQ, Leung N, Warsame R, **Kourelis T**, Gonsalves W, Gertz MA. Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation. Leukemia. 2017 Aug 14
6. Hwa YL, Warsame R, Gertz MA, Buadi FK, Lacy MQ, Kumar SK, Dingli D, Zeldenrust SR, Leung N, Hayman SR, Kapoor P, Gonsalves WI, **Kourelis TV**, Russell S, Go RS, Hobbs MA, Fonder AL, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Delineation of the timing of second line therapy post-autologous stem cell transplant in patients with AL amyloidosis. Blood. 2017 Aug 14
7. Lakshman A, Abeykoon JP, Kumar SK, Rajkumar SV, Dingli D, Buadi FK, Gonsalves WI, Leung N, Dispenzieri A, **Kourelis TV**, Go RS, Lacy MQ, Hobbs MA, Lin Y, Warsame R, Lust J, Fonder AL, Hwa YL, Hayman SR, Russell SJ, Kyle RA, Gertz MA, Kapoor P. Efficacy of daratumumab-based therapies in patients with relapsed, refractory multiple myeloma treated outside of clinical trials. Am J Hematol. 2017 Aug 11
8. Paludo J, Abeykoon JP, Kumar S, Shreders A, Ailawadhi S, Gertz MA, **Kourelis T**, King RL, Reeder CB, Leung N, Kyle RA, Buadi FK, Habermann TM, Dingli D, Witzig TE, Dispenzieri A, Lacy MQ, Go RS, Lin Y, Gonsalves WI, Warsame R, Lust JA, Rajkumar SV, Ansell SM, Kapoor P. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Br J Haematol. 2017 Aug 8.
9. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK, Kapoor P, Hayman SR, Gonsalves W, Warsame R, **Kourelis TV**, Chakraborty R, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Zeldenrust S, Dingli D, Leung N, Rajkumar SV, Kyle RA, Kumar SK, Gertz MA. Elevation of serum lactate dehydrogenase in AL amyloidosis reflects tissue damage and is an adverse prognostic marker in patients not eligible for stem cell transplantation. Br J Haematol. 2017 Jul 12
10. Lakshman A, Moustafa MA, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi FK, Lacy MQ, Dingli D, Fonder AL, Hayman SR, Hobbs MA, Gonsalves WI, Hwa YL, Kapoor P, Leung N, Go RS, Lin Y, **Kourelis TV**, Lust JA, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Kumar SK. Natural history of t(11;14) multiple myeloma. Leukemia. 2017 Jun 27.
11. Ghosh T, Gonsalves WI, Jevremovic D, Dispenzieri A, Dingli D, Timm MM, Morice WG, Kapoor P, **Kourelis TV**, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Leung N, Go RS, Lin Y, Russell SJ, Lust JA, Zeldenrust SR, Warsame R, Hwa YL, Kyle RA, Gertz MA, Vincent Rajkumar S, Kumar SK. The prognostic significance of polyclonal bone marrow plasma cells in patients with relapsing multiple myeloma. Am J Hematol. 2017 Sep;92(9):E507-E512.
12. **Kourelis TV**, Kyle RA, Dingli D, Buadi FK, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Kapoor P, Go RS, Gonsalves WI, Warsame R, Lust JA, Hayman SR, Rajkumar SV, Zeldenrust SR, Russell SJ, Lin Y, Leung N, Dispenzieri A. Presentation and Outcomes of Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: The Mayo Clinic Experience. Mayo Clin Proc. 2017 Jun;92(6):908-917.
13. Muchtar E, Dean DS, Dispenzieri A, Dingli D, Buadi FK, Lacy MQ, Hayman SR, Kapoor P, Leung N, Russell S, Lust JA, Lin Y, Warsame R, Gonsalves W, **Kourelis TV**, Go RS, Chakraborty R, Zeldenrust S, Kyle RA, Rajkumar SV, Kumar SK, Gertz MA. Prevalence and

14. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Buadi FK, Lacy MQ, Zeldenrust S, Hayman SR, Leung N, **Kourelis TV**, Gonsalves W, Chakraborty R, Russell S, Dingli D, Lust JA, Lin Y, Kapoor P, Go R, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. Immunoparesis in newly diagnosed AL amyloidosis is a marker for response and survival. *Amyloid*. 2017 Mar;24(sup1):40-41.
15. Abeykoon JP, Paludo J, Dispenzieri A, Gertz MA, Dingli D, Baudi FK, Gonsalves WI, Kyle RA, Lacy MQ, Hayman SR, Leung N, **Kourelis T**, Rajkumar SV, Kumar S, Kapoor P. Outcome of very young (≤ 40 years) patients with immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid*. 2017 Mar;24(sup1):50-51.
16. Tandon N, Muchtar E, Sidana S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Dingli D, Buadi FK, Hayman SR, Chakraborty R, Hogan WJ, Gonsalves W, Warsame R, **Kourelis TV**, Leung N, Kapoor P, Kumar SK, Gertz MA. Revisiting conditioning dose in newly diagnosed light chain amyloidosis undergoing frontline autologous stem cell transplant: impact on response and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Aug;52(8):1126-1132.
17. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A, Fonseca R, Gertz MA, Gonsalves WI, Hayman SR, Kapoor P, **Kourelis T**, Kumar SK, Kyle RA, Lacy MQ, Leung N, Lin Y, Lust JA, Mikhael JR, Reeder CB, Roy V, Russell SJ, Sher T, Stewart AK, Warsame R, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Chanan Khan AA. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):578-598.
18. **Kourelis TV**, Dispenzieri A. Validation of a prognostic score for patients with POEMS syndrome: a mayo clinic cohort. *Leukemia*. 2017 May;31(5):1251.
19. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK, Kapoor P, Hayman SR, Gonsalves W, Warsame R, **Kourelis TV**, Chakraborty R, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Zeldenrust S, Rajkumar SV, Dingli D, Leung N, Kyle RA, Kumar SK, Gertz MA. Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition. *Ann Med*. 2017 Mar 27:1-7.
20. Warsame R, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, Leung N, Dingli D, Lust JA, Lin Y, Russell S, Kapoor P, Go RS, **Kourelis T**, Gonsalves W, Zeldenrust SR, Kyle RA, Vincent Rajkumar S, Zemla T, Sloan J, Dispenzieri A. Hematology patient reported symptom screen to assess quality of life for AL amyloidosis. *Am J Hematol*. 2017 May;92(5):435-440.
21. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dingli D, Buadi FK, Grogan M, Hayman SR, Kapoor P, Leung N, Fonder A, Hobbs M, Hwa YL, Gonsalves W, Warsame R, **Kourelis TV**, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Zeldenrust S, Kyle RA, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood*. 2017 Apr 13;129(15):2111-2119.
22. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Ketterling RP, Dingli D, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, Kapoor P, Leung N, Chakraborty R, Gonsalves W, Warsame R, **Kourelis TV**, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Zeldenrust S, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia*. 2017 Jul;31(7):1562-1569.
23. **Kourelis TV**, Dasari S, Theis JD, Ramirez-Alvarado M, Kurtin PJ, Gertz MA, Zeldenrust SR, Zenka RM, Dogan A, Dispenzieri A. Clarifying immunoglobulin gene usage in systemic and localized immunoglobulin light chain amyloidosis by mass spectrometry. *Blood*. 2017 Jan 19;129(3):299-306.
24. **Kourelis TV**, Nasr SH, Dispenzieri A, Kumar SK, Gertz MA, Fervenza FC, Buadi FK, Lacy MQ, Erickson SB, Cosio FG, Kapoor P, Lust JA, Hayman SR, Rajkumar V, Zeldenrust SR, Russell SJ, Dingli D, Lin Y, Gonsalves W, Lorenz EC, Zand L, Kyle RA, Leung N. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol*. 2016 Aug 8

25. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Dingli D, Timm MM, Morice WG, Lacy MQ, Buadi FK, Go RS, Leung N, Kapoor P, Hayman SR, Lust JA, Russell SJ, Zeldenrust SR, Hwa L, **Kourelis TV**, Kyle RA, Gertz MA, Kumar SK. Quantification of circulating clonal plasma cells via multiparametric flow cytometry identifies patients with smoldering multiple myeloma at high risk of progression. *Leukemia*. 2016 Jul 26
26. Higgins LS, Go RS, Dingli D, Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Buadi FK, Lacy MQ, Lust JA, Kapoor P, Leung N, Lin Y, **Kourelis TV**, Gertz MA, Kyle RA, Gonsalves WI. Clinical Features and Treatment Outcomes of Patients With Necrobiotic Xanthogranuloma Associated With Monoclonal Gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 May 5
27. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, **Kourelis TV**, Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, Leung N, Kapoor P, Dingli D, Kyle RA, Russell S, Lust JA, Hayman SR, Lin Y, Zeldenrust S, Dispenzieri A. Induction Therapy Pre-Autologous Stem Cell Transplantation in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: A Retrospective Evaluation. *Am J Hematol*. 2016
28. Mansfield A, Tafur AJ, Wang CE, **Kourelis TV**, Wysokinska EM, Yang P. Predictors of Active Cancer thromboembolic Outcomes: Validation of the Khorana Score among Patients with Lung Cancer. *J Thromb Haemost*. 2016 Jun 7
29. Higgins LS, Go RS, Dingli D, Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Buadi FK, Lacy MQ, Lust JA, Kapoor P, Leung N, Lin Y, **Kourelis TV**, Gertz MA, Kyle RA, Gonsalves WI. Clinical Features and Treatment Outcomes of Patients With Necrobiotic Xanthogranuloma Associated With Monoclonal Gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 May 5
30. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Buadi FK, Lacy MQ, Zeldenrust S, Hayman SR, Leung N, **Kourelis TV**, Gonsalves W, Chakraborty R, Russell S, Dingli D, Lust JA, Lin Y, Kapoor P, Go R, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. Immunoparesis in newly diagnosed AL amyloidosis is a marker for response and survival. *Leukemia*. 2016 Jun 10
31. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, Go RS, Leung N, Kapoor P, Hayman SR, Lust JA, Russell SJ, Zeldenrust SR, Hwa YL, **Kourelis TV**, Kyle RA, Kumar SK. Clinical course and outcomes of patients with multiple myeloma who relapse after autologous stem cell therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Apr 11
32. **Kourelis TV**, Buadi FK, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Go RS, Kapoor P, Lust JA, Hayman SR, Hwa Y, Rajkumar SV, Zeldenrust SR, Russell SJ, Lin Y, Leung N, Kyle RA, Gonsalves WI, Dispenzieri A. Long-term outcome of patients with POEMS syndrome: An update of the Mayo Clinic experience. *Am J Hematol*. 2016 Jun;91(6):585-9

33. **Kourelis TV**, Buadi FK, Gertz MA, Lacy MQ, Kumar SK, Kapoor P, Go RS, Lust JA, Hayman SR, Rajkumar V, Zeldenrust SR, Russell SJ, Dingli D, Lin Y, Leung N, Hwa YL, Gonsalves W, Kyle RA, Dispenzieri A. Risk factors for and outcomes of patients with POEMS syndrome who experience progression after first-line treatment. *Leukemia*. 2016 May;30(5):1079-85
34. Leung N, Kumar SK, Glavey SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, Dingli D, Kapoor P, Zeldenrust SR, Russell SJ, Lust JA, Hogan WJ, Rajkumar SV, Gastineau DA, **Kourelis TV**, Lin Y, Gonsalves WI, Go RS, Gertz MA. The impact of dialysis on the survival of patients with immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Nov 30
35. Gangat N, Patnaik MM, Begna K, **Kourelis T**, Al-Kali A, Elliott MA, Hogan WJ, Letendre L, Litzow MR, Knudson RA, Ketterling RP, Hodnefield JM, Hanson CA, Pardanani AD, Tefferi A. Primary Myelodysplastic Syndromes: The Mayo Clinic Experience With 1000 Patients. *Mayo Clin Proc*. 2015 Dec;90(12):1623-38
36. **Kourelis TV**, **Gertz MA**. Improving strategies for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015 Aug;13(8):
37. **Kourelis TV**, Buckner JC, Gangat N, Patnaik MM. Temozolomide Induced Bone Marrow Suppression- a Single Institution Outcome Analysis and Review of the Literature. *Am J Hematol*. 2015 May 25.
38. **Kourelis TV**, Kumar SK, Go RS, Kapoor P, Kyle RA, Buadi FK, Gertz MA, Lacy MQ, Hayman SR, Leung N, Dingli D, Lust JA, Lin Y, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Immunoglobulin light chain amyloidosis is diagnosed late in patients with preexisting plasma cell dyscrasias. *Am J Hematol*. 2014. Nov;89(11):1051-4
39. **Kourelis TV**, Wysokinska EM, Wang Y, Yang P, Mansfield AS, Tafur AJ. Early venous thromboembolic events are associated with worse prognosis in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2014 Dec;86(3):358-362.
40. **Kourelis TV**, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, Zeldenrust S, Leung N, Kyle RA, Russell S, Dingli D, Lust JA, Lin Y, Kapoor P, Rajkumar SV, McCurdy A, Dispenzieri A. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1;31(34):4319-24
41. **Kourelis TV**, Gertz M, Zent C, Lacy M, Kyle R, Kapoor P, Zeldenrust S, Buadi F, Witzig T, Hayman S, Lust J, Russell S, Lin Y, Rajkumar VS, Kumar S, Leung N, Dingli D, Dispenzieri A. Systemic amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2013 May;88(5):375-8
42. **Kourelis TV**, Kumar SK, Srivastava G, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, Zeldenrust SR, Leung N, Kyle RA, Russell SJ, Dingli D, Lust JA, Lin Y, Kapoor P, Go R, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Long-term disease control in patients with newly diagnosed multiple myeloma after suspension of lenalidomide therapy. *Am J Hematol*. 2013 Nov 22
43. **Kourelis TV**, Kumar SK, Srivastava G, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Kyle RA, Dispenzieri A. Long-term response to lenalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*. 2013 Oct 22.
44. Gangat N, Patnaik MM, Begna K, **Kourelis T**, Knudson RA, Ketterling RP, Hodnefield JM, Hanson CA, Pardanani A, Tefferi A. Evaluation of revised IPSS cytogenetic risk stratification and prognostic impact of monosomal karyotype in 783 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2013 Aug;88(8):690-3
45. **Kourelis TV**, Manola A, Moustakakis MN, Bilgrami SF. Role of plasma exchange in the treatment of myeloma nephropathy: experience of one institution and systematic review. *Conn Med*. 2013 Mar;77(3):147-51
46. **Taxiarchis V. Kourelis**, MD, Dong Chen, MD, PhD, James G. White, MD, Naseema Gangat, MBBS, Cindy B. Uhl, BS, Mrinal M. Patnaik, MBBS. Acquired storage pool disorder in a patient with underlying myeloid malignancy. *Leuk Lymphoma*. 2012 Dec 22.

47. **Kourelis TV**, Manola A, Rotundo E, Mnayer LO, Siegel RD. Trisomy 8 as the sole cytogenetic abnormality in an adult patient with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet.* 2012 Jun;205(6):337-8. Manola A, **Kourelis TV**, Busman B, Hu S, Marks P, Thompson PD. Mastocytosis causing refractory hypotension after coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2012 Apr 19;156(2):e43-4.
48. **Kourelis TV**, Boruchov A, Hull D, Polio J, Scholes J, Moustakakis M, Bilgrami SF. Acute myeloid leukemia following solid organ transplantation: case report and comprehensive review. *Conn Med.* 2012 Mar;76(3):151-4.
49. **Kourelis TV**, Siegel RD. Metformin and cancer: new applications for an old drug. *Med Oncol.* 2012 Jun;29(2):1314-27.
50. **Kourelis TV**, Kahl BS, Benn P, Delach JA, Bilgrami SF. Treatment of synchronous mantle cell lymphoma and small lymphocytic lymphoma with bendamustine and rituximab. *Acta Haematol.* 2011;126(1):40-3.
51. Theoharides TC, Kempuraj D, **Kourelis T**, Manola A. Human Mast Cells stimulate activated T cells: implications for multiple sclerosis. *Annals of the NY Academy of Sciences.* 2008 Nov; 1144:74-82;
52. Clemons A, Vasiadi M, Kempuraj D, **Kourelis T**, Vondoros G, Theoharides TC. Amitriptyline and prochlorperazine inhibit proinflammatory mediator release from human mast cells: possible relevance to chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 2011 Jun;31(3):385-7.
53. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Kyriakou ES, Liapi D, **Kourelis TV**, Passam F, Papadakis A. Activated peripheral blood and endothelial cells in thalassemia patients. *Ann Hematol.* 2001 Oct;80(10):577-83.
54. Kyriakou D, Alexandrakis MG, Kyriakou ES, Liapi D, **Kourelis TV**, Mavromanolakis M, Vlachonikolis I, Eliakis P.. Reduced CD43 expression on the neutrophils of MDS patients correlates with an activated phenotype of these cells.. *Int J Hematology.* 2001 Jun; 73(4): 483-491.
55. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Passam FH, **Kourelis TV**, Foundouli K, Matalliotakis E, Maniatis AN. Quick detection of Leishmania in peripheral blood by flow cytometry. Is prestorage leucodepletion necessary for leishmaniasis prevention in endemic areas?. *Transfusion Medicine.* 2003 Apr; 13(2): 59-62
56. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Passam FH, Foundouli K, Matalliotakis E, Koutroubakis IE, **Kourelis TV**, Chalkiadakis G, Manoussos ON. Acquired inhibitors to coagulation factors in patients with gastrointestinal diseases. *Eur J Gastroenterology and Hepatology.* 2002 Dec; 14(22): 1383-1387.
57. Makris D, Lazarou S, Alexandrakis M, **Kourelis TV**, Tzanakis N, Kyriakou D, Gourgoulialis KI.. Tc2 response at the onset of COPD exacerbations. *Chest.* 2008 May; 10(10): 10-11.
58. Karadonta A-V, Tsezou A, **Kourelis TV**, Alexandrakis M, Garlemou K, Stathakis N, Kyriakou D. C3ORF9 expression in Myelodysplastic syndromes.. *Int J Immunopathology and Pharmacology.* 2009 Jul-Sep;22(3):787-93.
59. Kempuraj D, Conti P, Vasiadi M, Alysandratos KD, Tagen M, Kalogeromitros D, **Kourelis T**, Gregoriou S, Makris M, Stavrianeas NG, Theoharides TC. IL-32 is increased along with tryptase in lesional psoriatic skin and is up-regulated by substance P in human mast cells. *Eur J Dermatol.* 2010 Nov-Dec;20(6):865-7. 2010 Nov 4.
60. Bockorny M, **Kourelis T**, Bockorny B. Superior vena cava syndrome caused by colon adenocarcinoma metastasis: a case report and review of literature. *Conn Med.* 2012 Feb;76(2):77-80.
61. **Kourelis TV**, Manola A. Interesting medical images: the Jaffe-Campanacci syndrome. *Conn Med.* 2012 May;76(5):279-81.

62. **Kourelis TV**, Manola A, Lyons RW, Lahiri B. Neurosarcoidosis presenting with isolated spinal involvement: report of a case and review of the literature. Conn Med. 2012 Nov-Dec;76(10):599-602.
63. **Kourelis T**, Kannan S, Foley RJ. An unusual case of septic shock in a geriatric patient. Conn Med. 2010 Mar;74(3):133-7;
64. Huang M, Kempuraj D, Papadopoulou N, **Kourelis T**, Manola A, Donelan J, Theoharides TC. Urocortin induces IL 6 release from rat cardiomyocytes. Molecular Endocrinol., 2009 May;42(5):397-405;

Book Chapters

1. Manola A, **Kourelis TV**, Kounis GN, Kounis NG, Theoharides TC. Mast cells and their activation: insights on the pathophysiology of Kounis syndrome. In Angina Pectoris: Etiology, Pathogenesis and Treatment, (F. Columbus, Ed.), Nova Science Publishers: Hauppauge, N.Y., (pp. 78-150). Hauppauge, NY. Nova Science Publishers: Hauppauge, N.Y.,2008
2. **Kourelis TV**, Manola A, Kempuraj, D, Theoharides TC. Umbilical cord-derived mast cells as in vitro models for neuroinflammatory diseases. In Perinatal Stem Cells (C. Citrullo, Ed.), John Wiley and sons: Hoboken, NJ, (pp. 195-265), 2008
3. **Kourelis TV**, Gertz Morie. Immunoglobulin light chain amyloidosis. In Handbook of Hematologic Malignancies. Demos Medical, November 2016. ISBN 13 9781620700945
4. Angela Dispenzieri, **Taxiarchis Kourelis**, Francis Buadi. POEMS Syndrome.: Diagnosis and investigative work-up. In Castelman Disease. Hematology/Oncology Clinics of North America.Vol (32), no.1, ISBN 13:978-0-323-58289-6

**«Μελέτη Πρωτεϊνών Επαγουσών την Κυτταρική Επιβίωση σε
Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα»**

ΚΟΥΡΕΛΗΣ ΤΑΞΙΑΡΧΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Επιβλέπων Βασιλόπουλος Γεώργιος**
Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας Ιατρικού Τμήματος
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 2. Γιαννακούλας Νικόλαος**
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας Ιατρικού
Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 3. Κωτσάκης Αθανάσιος**
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας Ιατρικού
Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

«.... the disease entity currently termed “MDS”
is considered to be a useful practical abstraction
that summarizes a specific set of biological
alterations and their consequences- a particular
group of undesired physiological changes away
from population-based norms.»

David P. Steensma

Leukemia Research 2012; 36: 1441-1452

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης είναι ο εντοπισμός παραγόντων, που βοηθούν στην επιβίωση των νεοπλασματικών κυττάρων στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα παρά το γεγονός, ότι αυτά παρουσιάζουν αυξημένο ρυθμό απόπτωσης. Η επιβίωση οδηγεί στην παραμονή του κλώνου και σταδιακά στην συσσώρευση αωρότερων μορφών και στην εξέλιξη της νόσου σε οξεία λευχαιμία.

Εισαγωγή: Τα MDS είναι ετερογενής κατηγορία νοσημάτων, που χαρακτηρίζονται από μη αποδοτική αιμοποίηση και συχνή εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία. Στα αρχικά στάδια της νόσου ο νεοπλασματικός κλώνος δεν παρουσιάζει πλεονέκτημα επιβίωσης σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα και η επικράτησή του οφείλεται σε ανοσολογική βλάβη του φυσιολογικού αιμοποιητικού ιστού. Κατά την εξέλιξη της νόσου συσσωρεύονται μεταλλάξεις που προσδίδουν πλεονέκτημα επιβίωσης και αναστολή της ωρίμανσης. Η survivin είναι ένας ανασταλτής της απόπτωσης, που δεν εκφράζεται στα φυσιολογικά κύτταρα αλλά βρίσκεται να υπερεκφράζεται σε πολλά νεοπλασματικά κύτταρα.

Υλικό και μέθοδοι: Περιλήφθηκαν 142 ασθενείς (87 άνδρες και 55 γυναίκες) με διάμεση ηλικία 72 έτη καθώς και 53 υγιείς μάρτυρες (22 άνδρες και 35 γυναίκες) με διάμεση ηλικία 74 ετών. Μελετήθηκε η έκφραση της survivin σε CD34+ κύτταρα του μυελού των οστών με real-time pcr. Έλεγχος μεταλλάξεων στο cDNA της surviving έγινε με ανάλυση νουκλεοτιδικής αλληλουχίας κατά Sanger. Επίσης μελετήθηκαν τα επίπεδα της survivin σε εκχυλίσματα CD34+ κυττάρων από καλλιέργειες μυελού των οστών. Παράλληλα μελετήθηκε η έκφραση γονιδίων, που εμπλέκονται στην οδό της απόπτωσης και στην οδό NF-kB σε μικροσυστοιχίες cDNA με real-time pcr. Χρησιμοποιήθηκαν εμπορικά κατασκευασμένες μικροπλάκες pcr μικροσυστοιχιών cDNA Taqman®.

Αποτελέσματα: Διαπιστώθηκε, ότι τα επίπεδα survivin στα εκχυλίσματα καλλιέργειών κυττάρων από ασθενείς με MDS υψηλού/ενδιάμεσου-2 κινδύνου η μέση τιμή ήταν $536,37 \pm 159,208$ pg/ml ενώ στα χαμηλού/ενδιαμέσου-1 κινδύνου ήταν $177,59 \pm 58,87$ pg/ml. Στην ομάδα των μαρτύρων survivin δεν ήταν ανιχνεύσιμη σε κανένα περιστατικό. Τα επίπεδα survivin στην ομάδα ασθενών υψηλού/διαμέσου-2 κινδύνου ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα από τα αντίστοιχα επίπεδα στους ασθενείς χαμηλού/διαμέσου-1 κινδύνου ($p < 0.001$).

Η έκφραση survivin (αριθμός μεταγράφων) ήταν υψηλότερη στα MDS υψηλού/διαμέσου-2 κινδύνου από ότι στα χαμηλού/διαμέσου-1 κινδύνου ($p < 0.001$).

Επίσης η έκφραση μεταξύ MDSχαμηλού/διαμέσου-1 κινδύνου ήταν σημαντικά υψηλότερη από ότι στα φυσιολογικά άτομα ($p<0.001$). Δεν διαπιστώθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο της survivin με direct sequencing.

Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση των διαφόρων γονιδίων της κυτταρικής οδού του NFkB(μικροσυστοιχίες cDNA) μεταξύ των διαφόρων ομάδων ασθενών και των φυσιολογικών μαρτύρων ($p=0.2$).

Τα γονίδια AIFM1, AKT1, APAF1, ATM,BAD, BBC3, BID, CASP3, CASP7, CASP8, CASP9, CYCS, DAPK3, DAXX,DFFA, DFFB, P53AIP1, που προάγουν την απόπτωση βρέθηκαν να υπερεκφράζονται στα χαμηλού/διαμέσου-1 κινδύνου και να υποεκφράζονται στα υψηλού/διαμέσου-2 κινδύνου σύνδρομα σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες($p<0.001$).

Συμπεράσματα: Η survivin υπερεκφράζεται στα MDS κύτταρα παρά το γεγονός, ότι αυτά παρουσιάζουν αυξημένο ρυθμό απόπτωσης. Δεδομένης της αναστολής της απόπτωσης και της προαγωγής από την πρωτεΐνη survivin του κυτταρικού πολλαπλασιασμού πιθανολογείται, ότι άλλοι παράγοντες επιδρούν και ρυθμίζουν την ισορροπία υπέρ η κατά της επιβίωσης των κυττάρων στα διάφορα στάδια εξέλιξης της νόσου.

SUMMARY

Aim: The aim of this study is to investigate factors that are involved in the survival and expansion of neoplastic clone in myelodysplastic syndromes although they are characterized by increased apoptosis of hemopoietic cells. This survival process leads to accumulation of immature cells (blasts) and disease progression to acute leukaemia.

Introduction: In early stages of the disease the neoplastic clone do not present surviving advantages over the normal hemopoietic cells. The expansion of the MDS clone is achieved after an immune insult of the normal bone marrow. During disease progress mutations are accumulated that produce survival advantage and maturation arrest to the neoplastic clone. Survivin is an apoptosis inhibitor not expressed in normal cells but found expressed in neoplastic cells in various tumours that has been associated to cell proliferation and survival.

Materials and Methods: One hundred and forty-two patients (87 males and 55 females) with median age 72 years as well as 53 healthy controls (22 males and 35 females) with median age 74 years were involved in the study. The expression of survivin was studied in the CD34+ cells of the bone marrow using real-time pcr. Mutation analysis was done to the survivin cDNA using Sanger's method for direct sequencing. The levels of survivin in cell eluate from bone marrow CD34+ cell cultures were measured using ELISA(Cell Signalling Tecnology, Geneway Biotech, R&D). In addition the expression of genes involved in the apoptosis pathway and NFκ-B pathway was determined using commercially available cDNA microarrays(Taqman®).

Results: We found that the survivin levels in the cell eluate from cell cultures of isolated CD34+ bone marrow cells from patients with high/intermediate-2 risk MDS had mean(±SD) value 536.37 ± 159.208 pg/ml while in the low/intermediate-1 risk MDS the corresponding value was 177.58 ± 58.87 pg/ml. In the control group the survivin levels were not detectable. The levels of survivin in the high/intermediate-2 group were statistically significantly higher than those in the low/intermediate-1 group ($p < 0.001$).

The expression of survivin (number of transcripts) was higher in MDS of high/intermediate-2 group than in MDS of low/intermediate-1 group ($p < 0.001$). The expression of survivin in low/intermediate-1 was significantly higher than in the

normal controls($p<0.001$). Mutations were not detected in survivin gene with direct sequencing.

No statistically significant difference was detected in the expression of the various genes of the microarray of the NF κ -B pathway used among the various studied groups($p=0.2$)

The genes AIFM1, AKT1, APAF1, ATM,BAD, BBC3, BID, CASP3, CASP7, CASP8, CASP9, CYCS, DAPK3, DAXX,DFFA, DFFB, P53AIP1 that induce apoptosis were found overexpressed in the low/intermediate-1 group compared to the high/intermediate-2 group and normal controls($p<0.001$)

Conclusions: Survivin is overexpressed in MDS cells although these cells present increased apoptosis compared to the normal cells. Taking in account that survivin induces cell proliferation and inhibits apoptosis it is suggested that other possible factors influence the balance between survival or death in the different stages of the disease evolution.

Πίνακας Περιεχομένων	Σελίδες
Εισαγωγή.....	27-28
<u>1.1</u> ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
<u>1.2</u> Μορφολογικές Ανωμαλίες	30-33
<u>1.3</u> Ταξινόμηση	33-38
<u>1.4</u> Φυσιοπαθολογία MDS	39-45
<u>1.5</u> Το αρχέγονο MDS κύτταρο	39
<u>1.6</u> Ανοσολογικές διαταραχές στα MDS	39-40
<u>1.7</u> Απόπτωση στα MDS	39
<u>1.8</u> Γενετικές Βλάβες στα MDS	40-46
<u>1.9</u> Αντιμετώπιση	46-52
<u>1.10</u> Πρόληψη	46-47
<u>1.11</u> Θεραπεία	47-52
<u>1.12</u> Η survivin και ο ρόλος της στην καρκινογένεση	53
<u>1.13</u> Ο NFκΒ και ο ρόλος του στην καρκινογένεση	53-55
<u>1.14</u> ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
<u>1.15</u> Ασθενείς	57
<u>1.16</u> Μέθοδοι	57-63
<u>1.17</u> Αποτελέσματα	63-65
<u>1.18</u> ΣΥΖΗΤΗΣΗ	66-68
<u>1.19</u> ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	70-85
ΠΙΝΑΚΕΣ	86-92
ΕΙΚΟΝΕΣ	93-99
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α	102-111
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β	112-126

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα είναι κλωνικές διαταραχές, που χαρακτηρίζονται από αυξημένη κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών με παρουσία χαρακτηριστικών μορφολογικών ανωμαλιών των κυττάρων του αίματος και με συνοδό κυτταροπενία στο περιφερικό αίμα(1-4) . Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην αυξημένη πρώιμη ενδομυελική καταστροφή των δυσπλαστικών αιμοποιητικών κυττάρων οφειλόμενη στην ενεργοποίηση της απόπτωσης. Υπάρχει βεβαίως μια σπανιότερη κατηγορία μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, που χαρακτηρίζεται από υποπλαστικό μυελό με ή χωρίς ίνωση και η οποία θεωρείται ένα επόμενο στάδιο στην εξέλιξη της νόσου(5) .

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα αποτελούν προλευχαιμικές καταστάσεις, διότι παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία. Από πλευράς βιολογίας αποτελούν ένα ενδιαφέρον μοντέλο μελέτης της πολυσταδιακής (multistep) καρκινογένεσης καθόσον υπάρχουν διακριτά στάδια στην εξέλιξη των συνδρόμων σε οξεία λευχαιμία.(6) .

Για πρώτη φορά περιγράφησαν το 1938 με τον όρο ανθεκτική αναιμία(7-9) σε μία κατηγορία ασθενών με πανκυτταροπενία, μακροκυττάρωση πυρετό και τάση σχηματισμού νεκρωτικών εστιών στους βλεννογόνους και το δέρμα. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονταν επίκτητες αναιμίες, που δεν ανταποκρίνονταν στους τότε γνωστούς αιματινικούς παράγοντες- εκχύλισμα ήπατος, μαγιά μπύρας και άλατα- και οι οποίες αργότερα αποδείχτηκε, ότι αποτελούν το πλείστο αναιμίες χρόνιας νόσου και σπανιότερα αληθή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Το 1949 δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά, ότι η οξεία μυελογενής λευχαιμία των ενηλίκων διέδραμε αρκετό διάστημα σαν δυσδιάγνωστη ανθεκτική αναιμία με μορφολογικές αλλοιώσεις των λευκοκυττάρων και αυξημένη παρουσία βλαστικών κυττάρων στον μυελό με κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα(10) .

Έκτοτε και πολύ αργότερα το 1982 ομάδα συνεργασίας Γαλίας-Αμερικής-Αγγλίας (FAB cooperative group) η οποία άρχισε να εργάζεται από το 1974, πρότεινε μορφολογική ταξινόμηση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων σε 5 κατηγορίες λαμβάνοντας υπ' όψιν το ποσοστό βλαστών στον μυελό, την παρουσία

δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών, και την παρουσία μονοκυττάρωσης(11). Το 2001 η WHO δημοσίευσε νέα ταξινόμηση, η οποία περιλάμβανε κλινικά, γενετικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά. Στην ταξινόμηση αυτή έγινε αποδεκτή η διάγνωση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας με λιγότερο ποσοστό βλαστών (20%) στον μυελό και η ύπαρξη του μεικτού συνδρόμου μυελοϋπερπλαστικό/ μυελοδυσπλαστικό(12).

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν παράγοντες, που μπορεί να συμμετέχουν στην εξέλιξη αυτών των συνδρόμων σε οξεία λευχαιμία σε μια προσπάθεια να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς, που εμπλέκονται στην διαδικασία αυτή και να καθορίσουμε την πρόγνωση των συνδρόμων πρώιμα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΑ

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα(MDS) είναι κλωνικές διαταραχές με μεγάλη ετερογένεια στην κλινική έκφραση, τα εργαστηριακά ευρήματα, και την επιβίωση, που μπορεί να κυμαίνεται από μερικούς μήνες έως αρκετά χρόνια (13).

Για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε ο όρος ανθεκτική αναιμία το 1938(7-8) και περιλάμβανε περιπτώσεις αναιμίας που δεν ανταποκρίνονταν στην θεραπεία με τους τότε γνωστούς “αιματινικούς παράγοντες”, που ήταν άλατα σιδήρου, εκχυλίσματα ήπατος (περιλάμβανε μεγάλες ποσότητες B12) και μαγιά μπύρας (περιείχε φυλικό) και δεν έπασχαν από αναιμία Cooley. Μερικά από τα περιστατικά εκείνα ήταν μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ενώ περιλαμβάνονταν και περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας, μυελουπερπλαστικών συνδρόμων και αναιμίας χρόνιας νόσου η ανοσολογικής αρχής αναιμίες. Από τα ανωτέρω περιστατικά 60% ήταν πρωτοπαθή ενώ στο 40% προϋπήρχε άλλη αναγνωρισμένη νόσος. Τότε διαπιστώθηκε ότι στο 60% των πρωτοπαθών MDS αναφέρονταν έκθεση σε “αιματολογικές τοξίνες” περιλαμβανομένων των υδρογονανθράκων (9).

Η πρώτη δημοσίευση, που συνδέει τα MDS με την λευχαιμία εμφανίζεται το 1942(14) και στην συνέχεια περιγράφεται η προλευχαιμική λευχαιμία(10). Το 1956 αναφέρεται, ότι η προλευχαιμική φάση της οξείας λευχαιμίας μπορεί να διαρκήσει 13 έτη(15). Το 1956 περιγράφηκε η σιδηροβλαστική λευχαιμία(16-17). Το 1970 ο Harriet Gilbert διέκρινε, ότι τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα του W Damesheck (18-19) ήταν διαφορετικά από τα προλευχαιμικά σύνδρομα και πρότεινε τον όρο μυελοδυσπλαστική νόσος (myelodysplastic disease) (20).

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ.

Για πρώτη φορά τα ερυθρά αιμοσφαίρια παρατηρήθηκαν από τον Marcello Malpighi (1628-1694) το 1661 σε σκύλο(21). Η ακριβής όμως μέτρηση του αριθμού των ερυθρών άρχισε να γίνεται με το αιμοκυττόμετρο (πλάκα τύπου Neubauer), που ανακαλύφθηκε από τον Louis-Charls Malassez (1842-1909) στο Παρίσι το 1873 (22) και άρχισε να συνδέεται έτσι ο αριθμός των ερυθρών με νοσήματα. Ο Frank Ernst Christian Neumann (1834-1918) το 1968 (23) ανακοίνωσε, ότι ο μυελός των οστών

ήταν η πηγή των ερυθρών αλλά και των λευκών αιμοσφαιρίων και περιέγραψε ορισμένες διαταραχές του μυελού των οστών σε ορισμένα νοσήματα (λευχαιμία, κακοήθης αναιμία).

Μετά την δημοσίευση του Paul Ehrlich(1854-1915) μεθόδων χρώσης κυττάρων αίματος με χρωστικές ανιλίνης άρχισαν να περιγράφονται όλα τα κύτταρα του περιφερικού αίματος και οι διαταραχές στην μορφολογία τους σε νοσήματα. Η βελτίωση της μικροσκοπίας βοήθησε στην λεπτομερέστερη μελέτη των μορφολογικών διαταραχών. Στην συνέχεια ο Maxwell Wintrobe εφεύρε τον αιματοκρίτη και συνέλεξε δεδομένα από πληθυσμό με διάφορα νοσήματα. (24-25).

Ο επόμενος μεγάλος σταθμός ήταν η ανακάλυψη στο Σικάγο από τον μηχανικό Wallace Coulter(1913-1998) της μεθόδου ηλεκτρικής πέδησης(1940). Ο W Coulter κατασκεύασε και κατοχύρωσε εμπορικά τον πρώτο αιματολογικό αναλυτή το 1953.

Στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα έχουν περιγραφεί ποικίλες μορφολογικές ανωμαλίες μιας ή περισσότερων κυτταρικών σειρών και, οι οποίες δεν είναι παθογνωμονικές των συνδρόμων. Οι μορφολογικές αυτές ανωμαλίες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Ερυθρά σειρά:

Μορφολογικές ανωμαλίες του πυρήνα ή και του πρωτοπλάσματος, ανωμαλίες κυτταρικής διαίρεσης (διπύρηνες μορφές, ατελείς διαιρέσεις, υπερκατάτμηση πυρήνων, πυρηνορηξίες, μεγαλοβλαστοειδείς μορφές, ανώμαλη ωρίμανση πυρήνα υπό την μορφή αωρότητος ή υπερωριμότητας), παρουσία σε αυξημένη αναλογία αωρότερων μορφών (ερυθροβλαστών), παρουσία δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών. Επίσης χαρακτηριστικό είναι η παρουσία πρόδρομων μορφών (ερυθροβλάστες) στο περιφερικό αίμα. Στο περιφερικό αίμα μπορεί να υπάρχουν μακροκύτταρα, ποικιλοκύτταρα, μικροκύτταρα, δίμορφος πληθυσμός, σωμάτια Howell-Jolly, δακτύλιοι Cabott, ελλειπτοκύτταρα, στοματοκύτταρα, στοχοκύτταρα, βασίφιλη στίξη(26-27).

Κοκκιώδης σειρά:

Τα κοκκιοκύτταρα μπορεί να έχουν φυσιολογική μορφολογία. Συχνά όμως παρουσιάζονται μορφές με μειωμένη κοκκίωση, με υπολόβωση του πυρήνα(Pelger-like), με υπέρπυκνους πυρήνες και μορφές με περίεργη μορφολογία

πρωτοπλάσματος και πυρήνα (bizarre) και μονοκυτταροειδή εμφάνιση. Ενίοτε συναντώνται κυτταρικές μορφές δυσδιάγνωστες, που δύσκολα κατατάσσονται μορφολογικά σε μία κυτταρική σειρά(26-27).

Ο ανώμαλος εντοπισμός των βλαστικών κυττάρων σε μεταξύ των δοκίδων θέσεις στον μυελό των οστών αποτελεί επίσης συχνό εύρημα στα MDS στις οστεομυελικές βιοψίες.

Μεγακαρυοκυτταρική σειρά:

Τα μεγακαρυοκύτταρα μπορεί να παρουσιάζουν ποσοτικές (χαμηλός συνήθως αλλά και υψηλός αριθμός) και ποιοτικές διαταραχές. Πολλοί κατακερματισμένοι πυρήνες, μονήρης μικρός μονόλοβος πυρήνας, μικρομεγακαρυοκύτταρα, υποκοκκιωμένες μορφές, υπερκοκκιωμένες μορφές, άωρες μη αιμοπεταλιοπαγωγικές μορφές και συχνά μειωμένο αριθμό μεγακαρυοκυττάρων ή σπανιότερα αυξημένο αριθμό ή διαταραχές εντόπισης στον μυελό(26-27).

Μονοκυτταρική σειρά

Η μονοκυτταρική σειρά είναι δυσπλαστική σε ορισμένα MDS. Οι διαταραχές στην κοκκίωση και στην ωρίμανση είναι συχνές καθώς και άτυπη μορφολογία του πυρήνα. Η παρουσία προμονοκυττάρων είναι συχνή (27-28). Ανοσοφαινοτυπικές διαταραχές των μονοπυρήνων έχουν περιγραφεί καθώς και ενεργοποιημένος φαινότυπος(29-30) .

Λεμφική σειρά

Τα λεμφοκύτταρα δεν παρουσιάζουν εμφανείς δυσπλαστικές αλλοιώσεις στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Έχουν όμως περιγραφεί διαταραχές ποσοτικές και ανοσοφαινοτυπικές, που δεν είναι βέβαιο αν είναι πρωτοπαθείς ή αντιδραστικές, όπως αυξημένη παρουσία NK, υποπληθυσμών των NK και NK-like κυττάρων καθώς και διηγημένος φαινότυπος. Επίσης εκτροπή των MDS σε ALL περιγράφεται(27-30).

Κύτταρα στρώματος

Σήμερα η διάγνωση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων στηρίζεται σε κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια(27): 1. επιμένουσα(>6 μήνες) και σοβαρή κυτταροπενία($Hb < 10g/dl$, ουδετερόφιλα $< 1.8 \times 10^9/L$, αιμοπετάλια $< 100 \times 10^9/L$), 2. σοβαρή δυσπλασία του μυελού οστών, 3. αποκλεισμός άλλων διαφορικών διαγνώσεων.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων έγινε το 1982 από ομάδα εργασίας Βρετανών, Αμερικανών και Γάλων (FAB cooperative group). Κατά την ταξινόμηση αυτή διακρίθηκαν 5 κατηγορίες MDS με κυτταρομορφολογικά κριτήρια: η ανθεκτική αναιμία, η ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, η ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών, η ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε εκτροπή και η χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία. Οι κατηγορίες αυτές δεν είχαν πάντοτε προγνωστική αξία (31).

Πριν την ταξινόμηση αυτή, το 1976 το FAB group είχε συμπεριλάβει 2 κατηγορίες μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων την RAEB και CMML υπο τον όρο προλευχαιμία στην ταξινόμηση των λευχαιμιών(32)

Το 2001 δημοσιεύτηκε η πρώτη ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) η οποία περιλάμβανε κριτήρια μορφολογικά και κυτταρογενετικά. Οι κατηγορίες της ταξινόμησης κατά WHO έχουν προγνωστική αξία. Σύμφωνα με αυτή την ταξινόμηση διακρίνονται 10 κατηγορίες μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων και 4 βαθμοί κινδύνου (33-41) ενώ η κατηγορία RAEBt κατατάχθηκε στην οξεία λευχαιμία και η κατηγορία CMML κατατάχθηκε στα μυελουπερπλαστικά σύνδρομα. Το 2008 η ταξινόμηση αυτή αναθεωρήθηκε και οι κατηγορίες έγιναν 11(38).

Από την πρώτη ταξινόμηση διατυπώθηκε το ερώτημα της χρησιμότητας της ταξινόμησης και της συσχέτισης με την πρόγνωση των συνδρόμων. Διαπιστώθηκε, ότι τα σύνδρομα αυτά είχαν μεγάλη ετερογένεια, που αφορούσε στην επιβίωση και στην πιθανότητα εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία.

Πίνακας 1: Διαχρονική εξέλιξη της ταξινόμησης των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων

1926: Σύνδρομο di Guglielmo(42)

1938: Ανθεκτική αναιμία(7-8)

1949/1953: Προλευχαιμία/αναιμία(14,10)

1956: Επίκτητη σιδηροβλαστική αναιμία(16-17)

1963: Έρπουσα λευχαιμία(43)

1976: FAB «προλευχαιμία» δυσμυελοποιητικά σύνδρομα 2 κατηγορίες(32)

1982: FAB Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα 5 κατηγορίες(11)

2001: WHO: Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα 10 κατηγορίες(33)

2008: WHO: Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα 11 κατηγορίες(38)

20..?: ????????????

Πίνακας 2: Συγκριτική παρουσίαση κατηγοριών MDS κατά FAB και WHO(26)

FAB 1982	WHO 2008
RA	RAunilineage RCMD 5q- syndrome
RARS	RARS unilineage or RCMD-RS
RAEB	RAEB-1 RAEB-2
	MDS unclassified
RAEBt	AML with multilineage dysplasia AML and therapy related MDS
CMML	Myelodysplastic/myeloproliferative disease
	MDSπαιδικής ηλικίας

Συστήματα βαθμολόγησης κινδύνου εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία η θανάτου των ασθενών με MDS

Τα συστήματα ταξινόμησης, που προτάθηκαν κατά καιρούς δεν είχαν στις περισσότερες περιπτώσεις προγνωστική σημασία(44-47). Σε μερικές δημοσιεύσεις βέβαια αναφέρεται, ότι η WHO ταξινόμηση έχει προγνωστική αξία για τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας MDS(low-grade MDS)(48-50). Για τον λόγο αυτό το 1997 συνήλθε σύνοδος εργασίας ανάλυσης κινδύνου στα MDS με διεθνή ομάδα ερευνητών (International MDS risk analysis workshop) με σκοπό να καθοριστεί σύστημα αξιολόγησης του βαθμού κινδύνου θανάτου η εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία των πασχόντων από MDS . Μετά από αναδρομική ανάλυση 7 μεγάλων διεθνών μελετών, που αφορούσαν σε ανάλυση κινδύνου στα MDS και περιλάμβαναν συνολικά 816 ασθενείς ανακοινώθηκε το διεθνές προγνωστικό σύστημα στα MDS (IPSS), κατά το οποίο λαμβάνονται υπόψιν για την βαθμολόγηση μορφολογικά, κυτταρογενετικά και κλινικά δεδομένα(51).

Επειδή το IPSS είναι ένα στατικό σύστημα βαθμολόγησης/κατάταξης, που εφαρμόζεται στην διάγνωση και δεν περιλαμβάνει παραμέτρους, που κατά κοινή ομολογία επηρεάζουν την επιβίωση (πχ μεταγγίσεις), το 2007 προτάθηκε ένα δυναμικό σύστημα βαθμολόγησης κινδύνου(WPSS), το οποίο μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιαδήποτε στιγμή της πορείας της νόσου και περιλαμβάνει τις σημαντικότερες παραμέτρους και στηρίζεται στην κατηγοριοποίηση κατά WHO(41-56). Το 2008 προτάθηκε από το MD Anderson Cancer Center σύστημα βαθμονόμησης κινδύνου για τα υψηλού κινδύνου(high risk) MDS και άλλο για τα χαμηλού (low risk) MDS, που περιλάμβανε στις παραμέτρους την ηλικία,την αναιμία την θρομβοπενία την λευκοκυττάρωση του μυελού, το ποσοστό βλαστών του μυελού, και τον πτωχό καρυότυπο(54). Το 2012 ερευνητές από 11 έθνη πρότειναν το αναθεωρημένο IPSS-R σύστημα ταξινόμησης (57-59) βασιζόμενο σε 7000 ασθενείς, το οποίο δίδει περισσότερη έμφαση σε κυτταρογενετικά δεδομένα. Φαίνεται όμως, ότι και άλλοι παράγοντες σχετίζονται με την πρόγνωση σε μεμονομένους πληθυσμούς ασθενών(44, 46,47,60)

Πίνακας 3. IPSS (49)

Βαθμός κινδύνου(score)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Βλάστες μυελού	<5	5-10	-	11-20	21-30
Καρυότυπος	καλός	ενδιάμεσος	πτωχός		
κυτταροπενίες	0/1	2/3			

Βαθμοί κινδύνου(scores): 0=χαμηλός(low), 0.5-1=ενδιάμεσος-1(INT-1), 1.5-2=ενδιάμεσος-2(INT-2), ≥2.5=υψηλός(High).

Καρυότυπος: καλός: φυσιολογικός, -Υ, del5q, del20q. Πτωχός: σύμπλοκες ανωμαλίες≥3, ανωμαλίες χρωμοσώματος 7. Ενδιάμεσος: όλα τα υπόλοιπα

Πίνακας 4: WPSS (WHO πρωγνωστικό σύστημα (38)

Βαθμός κινδύνου (score)	0	1	2	3
ΚατηγορίαWHO	RA, RARS, del5q	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Καρυότυπος	καλός	ενδιάμεσος	πτωχός	
Ανάγκη μεταγγίσεων	OXI	KANONIKEΣ	-	

Ομάδες κινδύνου: 0= πολύ χαμηλός, 1=χαμηλός, 2=ενδιάμεσος, 3-4=υψηλός, 5-6=πολύ υψηλός.

Πίνακας 5: Προγνωστικά συστήματα βαθμονόμησης κινδύνου στα MDS(27).

Προγνωστικό σύστημα	N	Προγνωστικές μεταβλητές	Median survival					
			Πολύ χαμηλός	χαμηλός	Int-1	Int-2	υψηλός	Λευχαιμική εκτροπή
IPSS(1997)	816	Αριθμός κυτταροπενιών, Βλάστες% μυελού, Κυτταρογενετικές κατηγορίες.		5,7 έτη	3,5 έτη	1,2 έτη	0,4 έτη	Μέσος χρόνος μέχρι εξέλιξη του 25% : 9.4,3.3, 1.1 και 0.2 για τις 4 κατηγορίες αντίστοιχα
WPSS(2007)	426	Κατηγορίες WHO Κυτταρογενετικές κατηγορίες IPSS, Μεταγγίσεις.	103 μήνες	72 μήνες	40 μήνες	21 μήνες	12 μήνες	Πιθανότητα εξέλιξης στην 5ετία 0.06, 0.24, 0.48, 0.63 αντίστοιχα
LR-MDAS	856	Ηλικία, Hb, PLTs, βλάστες(%) μυελού, πτωχός καρυότυπος.		Κατηγορία 1: 80.3 μήνες Κατηγορία 2: 26.6 μήνες Κατηγορία 3: 14.2 μήνες				10%
MDAS	957	Πτωχό performance status Ηλικία, θρομβοπενία, βλάστες% μυελού, αναιμία, λευκοκυττάρωση, ανωμαλίες Chr7 η σύμπλοκες χρωμοσωμιακές ανωμαλίες, μεταγγίσεις.		54μήνες	25 μήνες	14 μήνες	6 μήνες	N/A
IPSS-R	701 2	Κυτταρογενετικές κατηγορίες IPSS, βλάστες% μυελού, Hb, PLT, ANC.	8,8 έτη	5,3 έτη	3 έτη	1.6 έτη	0.8 έτη	Μέσος χρόνος μέχρι εξέλιξη του 25% : 10.8, 3.2, 1.4, 0.73 αντίστοιχα

ΦΥΣΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ/ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ MDS

Η παθογένεση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων δεν είναι διευκρινισμένη, όπως και η αιτιολογία τους. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να εμπλέκονται (61-63).

Το αρχέγονο MDS κύτταρο

Η παρουσία πολυγραμμικής δυσπλασίας στα MDS αποτελεί ένδειξη, ότι η διαταραχή υπάρχει σε ένα αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο. Η φύση της πρωτοπαθούς βλάβης δεν είναι γνωστή και φαίνεται ότι είναι ετερογενής και περιλαμβάνει κληρονομικούς και επίκτητους παράγοντες. Κυτταρογενετικές μελέτες σε ασθενείς με MDS και 5q(-), έδειξαν, ότι οι ανωμαλίες αυτή ανευρίσκονται και στον πληθυσμό των CD34+/CD38- και CD34+/CD19- κυττάρων των μυελού των οστών, που σημαίνει, ότι η νόσος αρχίζει από το κοινό λεμφικό/μυελικό προγονικό κύτταρο.

Αντίθετα παρόμοιες μελέτες σε MDS με τρισωμία 8 δείχνουν, ότι η ανωμαλία δεν εντοπίζεται στον πληθυσμό CD34+/CD38- και επομένως εμφανίζεται σε ένα ωριμότερο μυελικής σειράς κύτταρο. Δεν είναι διευκρινισμένο κατά πόσον στις περιπτώσεις με πολυγραμμική δυσπλασία η βλάβη εντοπίζεται στο πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο ή σε κάποιο πρόδρομο κύτταρο μιας σειράς(committed)(26). Σε περιπτώσεις, που υπάρχει μονογραμμική δυσπλασία είναι αδιευκρίνιστο κατά πόσον η βλάβη εντοπίζεται στο δεσμευμένο για την δυσπλαστική σειρά προγονικό κύτταρο ή στο πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο.(26).

Η συχνή παρουσία πολλαπλών χρωμοσωμιακών ανωμαλιών, μεταλλάξεων σε ογκογονίδια και επιγενετικές ανωμαλίες ειδικότερα στα δευτεροπαθή MDS (μετά από θεραπεία), αλλά και στα πρωτοπαθή συνηγορεί υπέρ πολλαπλών διαδοχικών σταδίων εξέλιξης της νόσου, σε κάθε στάδιο δε φαίνεται, ότι υπάρχει άλλοτε άλλος αριθμός γενετικών βλαβών (64) Επί πλέον μεταλλάξεις έχουν ανιχνευθεί στο 50% των περιπτώσεων των ασθενών με MDS στο μιτοχονδριακό DNA(26).

Ανοσολογικές διαταραχές στα MDS

Είναι καλά αναγνωρισμένες και περιγεγραμμένες οι ανοσολογικές διαταραχές στα υποπλαστικά μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα(65). Σε περιπτώσεις αυτής της κατηγορίας έχει αναγνωριστεί κλώνος T-λεμφοκυττάρων CD56-CD16- με υπερέκφραση του HLA-DR15, και μεταλλάξεις στο PIG-A γονίδιο. Οι ανωτέρω

διαταραχές έχουν αναγνωριστεί και στην απλαστική αναιμία, οι οποία επίσης μπορεί να εμφανίζεται με δυσαιμοποιητικές αλλοιώσεις(65-66). Επί πλέον στην απλαστική αναιμία παρατηρείται στο 30% παρουσία κλώνων με κυτταρογενετικές ανωμαλίες(65-66). Επίσης μετά από επιτυχή ανοσοκαταστολή 12% των ασθενών με απλαστική αναιμία αναπαύσει MDS(26,65-67).

Κατά μία υπόθεση η βλάβη, που συμβαίνει στο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο τόσο στην απλαστική αναιμία όσο και σε ορισμένα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα οδηγεί σε T-κυτταρική(T-cell mediated) ανοσολογική αντίδραση στρεφόμενη έναντι των φυσιολογικών αλλά και των δυσπλαστικών προγονικών κυττάρων (stem cells). Δεδομένου, ότι δεν υπάρχει αναπτυξιακό πλεονέκτημα του MDS κλώνου(68-69), το κλινικό αποτέλεσμα οφείλεται στην ανθεκτικότητα του παθολογικού κλώνου στην ανοσοεπαγόμενη κυτταρική καταστροφή(26). Μία επί πλέον ένδειξη αυτού του μηχανισμού αποτελεί και το γεγονός, ότι στα MDS ο αντιδραστικός T-κυτταρικός κλώνος αναπτύσσει T-cell λευχαιμία(26,70,71).

Απόπτωση στα MDS

Το πρώτο παράδοξο, που αναγνωρίστηκε στα MDS είναι η δυσαρμονία μεταξύ υπερκυτταρικού μυελού και κυτταροπενικής περιφέρειας.(5,26,72,73). Αυτό αποδείχθηκε, ότι οφείλεται στην αυξημένη απόπτωση των CD34+ κυττάρων του MDS κλώνου. Το φαινόμενο αυτό είναι εντονότερο στα χαμηλού κινδύνου MDS(RA+RAS). Φαίνεται, ότι στα χαμηλού κινδύνου MDS εκφράζονται(69) περισσότεροι παράγοντες, που επάγουν την απόπτωση ενώ στα υψηλού κινδύνου εκφράζονται περισσότεροι παράγοντες, που επάγουν την επιβίωση των κυττάρων(68, 74-76)

Παράγοντες, που σχετίζονται με την απόπτωση είναι η καταστροφή του DNA, δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, υπερέκφραση του TNF-α με συνοδό υπερέκφραση FAS/FASL, ανωμαλίες των στρωματικών κυττάρων. Σε ορισμένα MDS παρατηρείται αυτόματη έκκριση του κυτοχρώματος C από τα μιτοχόνδρια, που ενεργοποιεί την οδό των κασπασών-9 και την απόπτωση(26). Ο GCSF αναστέλλει το κυτόχρωμα C και γιαυτό έχει αποτέλεσμα στην θεραπεία των MDS(77).

Γενετικές βλάβες

1.Κυτταρογενετικές

Η συμβατική κυτταρογενετική (G-banding) περιλαμβάνεται στην καθημερινή πρακτική για την ταξινόμηση και εκτίμηση της πρόγνωσης των MDS. Υπάρχουν όμως περιορισμοί, που αφορούν στην μειωμένη ευαισθησία λόγω, της οποίας η χρησιμότητα αμφισβητείται.

Είναι γεγονός, ότι η συμβατική κυτταρογενετική με G-banding απαιτεί διαιρούμενα κύτταρα (metaphase cytogenetics) στο στάδιο των μεταφάσεων και η διακριτική ευχέρεια είναι μικρή (5-8Mb). Αντίθετα η FISH διάμεσης φάσης(interphase FISH) δεν απαιτεί διαιρούμενα κύτταρα και η διακριτική ευχέρεια είναι μεγαλύτερη (μερικές εκατοντάδες βάσεων), όμως μπορούμε μόνο γνωστές και περιορισμένου αριθμού γενετικές ανωμαλίες να ανιχνεύσουμε, για τις οποίες υπάρχουν διαθέσιμοι προκαθορισμένοι ανιχνευτές(probes). Έτσι ενώ σχεδόν στο 50% των MDS δεν ανιχνεύονται κυτταρογενετικές βλάβες και κατατάσσονται στα χαμηλού κινδύνου κατά IPSS, στην πραγματικότητα αυτά αποτελούν μοριακά και πιθανόν προγνωστικά ετερογενή πληθυσμό.(78)

Τελευταία έχει χρησιμοποιηθεί η ευρεία γονιδιακή ανάλυση (genome-wide) με συγκριτικό RNA/DNA υβριδισμό σε μικροσυστοιχίες(aCGH) και μικροσυστοιχίες DNA με SNPs(single nucleotide polymorphisms). Η aCGH έχει αναδείξει ένα σημαντικό αριθμό κρυπτογραφημένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών(79-82). Οι μικροσυστοιχίες SNPs έχουν ανιχνεύσει απώλεια ετεροζυγωτίας(loss of heterozygosity-LOH), μονογονεϊκή δισωμία (uniparental disomy-UPD), και έχουν μετρηθεί πολλαπλά αντίγραφα γονιδίων και ειδικό γονότυποι.

Η μονογονεϊκή δισωμία είναι συχνή χρωμοσωμική ανωμαλία στις αιματολογικές κακοήθειες (83) και δεν μπορεί να ανιχνευτεί με συμβατική κυτταρογενετική ή aCGH. Στα MDS η UPD κατανέμεται σε ολόκληρο το γονιδίωμα(84) και η προγνωστική σημασία της δεν έχει ακόμη εκτιμηθεί. Όμως κάποιες ειδικές περιπτώσεις, όπως UPD4q(TET2), UPD7q(EZH2), UPD11q(CBL), UPD17p(Tp53) έχουν συνδεθεί με κακή πρόγνωση(78).

Με τεχνικές ρουτίνας χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανιχνεύονται στο 40-70%(85) των ασθενών με πρωτοπαθή(de novo) MDS και στο 95% των δευτεροπαθών MDS (therapy related MDS-tMDS)(64). Ενίστε χρωμοσωμικές

ανωμαλίες έρχονται και παρέρχονται σε ορισμένους ασθενείς και σαφής διάγνωση MDS τίθεται μετά πάροδο άλλοτε άλλου χρονικού διαστήματος(3,64).

Οι συχνότερες κυτταρογενετικές ανωμαλίες είναι +8(10%), -11q23(1%), abn5(8%), abn7(8%), abn5&7(15%), del20(4%), -Y(7%), abn17p(7%)(64).

Καμία κυτταρογενετική ανωμαλία δεν είναι παθογνωμονική για τα MDS παρ' όλο, που υπάρχουν μερικές μοναδικές για συγκεκριμένα μορφολογικά σύνδρομα, όπως το del5q syndrome. Η σημασία των κυτταρογενετικών ανωμαλιών για την πρόγνωση στην επιβίωση και μετατροπή σε οξεία λευχαιμία είναι γνωστή και τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά ενσωματώθηκαν στα προγνωστικά συστήματα ταξινόμησης(51,52,64,85,86 ,).

Παρ' όλες τις προσδοκίες, ότι οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες θα οδηγούσαν σε ανεύρεση σημαντικών γενετικών βλαβών, που θα ερμήνευαν την παθογένεια των MDS, αυτό δεν συνέβη(64). Η παθογένεση των MDS είναι μια πολυσταδιακή διαδικασία πολλών διαδοχικών γενετικών βλαβών του στελεχιαίου αιμοποιητικού κυττάρου, οι περισσότερες από τις οποίες είναι κυτταρογενετικά σιωπηλές.(87).

2. Μοριακές

Η έρευνα για γονίδια, που μπορεί να σχετίζονται με την παθογένεση των MDS, αποδείχθηκε πολύπλοκη, καθ' ότι κάποιες χαρακτηριστικές χρωμοσωμιακές βλάβες περιλαμβάνουν απώλεια γενετικού υλικού(64).Ο χάρτης γονιδιακής έκφρασης ασθενών με MDS σε ορισμένες μελέτες έδειξε υπερέκφραση γονιδίων, που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, όπως το RAS και καταστολή γονιδίων, που κωδικοποιούν αντιαποπτωτικές πρωτεΐνες(87).

Με την aCGH η με πολυμορφισμούς SNPs έχουν εντοπιστεί ποικίλες γενετικές βλάβες σε περιοχές με άγνωστα γονίδια η σε ιντρόνια γνωστών γονιδίων η σε γονίδια άγνωστης κλινικής σημασίας(88-89). Μερικές αλλαγές βεβαίως περιλαμβάνουν γονίδια με γνωστή συσχέτιση με νεοπλάσματα, όπως μεταγραφικοί παράγοντες(ETV6, RUNX1) και συμπαράγοντες, πρωτεΐνες μεταβίβασης σήματος(GNAS,JAK2, KRAS,BRAF,CBL,NRAS, PTPN11), ρυθμιστές κυτταρικού κύκλου(CDKN2A,CNKN2B, PTEN), και επιγενετικούς ρυθμιστές(TET2, EZH2, ASX11, DNMT3A, IDH1, JDH1).

Είναι σημαντικό, ότι πολλά γονίδια σχετίζονται με την πρόγνωση των MDS, πχ μεταλλάξεις στο ETV6 σχετίζονται με πτωχή επιβίωση(90), μεταλλάξεις στο

RUNX1 βρίσκονται στο 10-20% των MDS και σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση(91-92), όπως επίσης μεταλλάξεις στα NRAS(93) και CBL(94-95).

Το TET2 βρίσκεται μεταλλαγμένο στο 19-26% των MDS και πιθανόν σχετίζεται με καλή πρόγνωση (96) αν και υπάρχουν αντίθετες απόψεις (97). Η πρωτεΐνη EZH-2 είναι μια μεθυλοτρανσφεράση των ιστονών και βρίσκεται μεταλλαγμένη στο 12% των ασθενών με MDS με δυσμενή επίδραση στην επιβίωση των ασθενών(98). Η DNMT3A βρίσκεται μεταλλαγμένη στο 2.5% με δυσμενή πρόγνωση σε ότι αφορά στην εξέλιξη σε ΟΛ (98). Το ASXL1 βρίσκεται μεταλλαγμένο στο 11-21% των ασθενών και αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα(90,99-100) ενώ μεταλλάξεις στην IDH1,2 έχουν ποικίλη επίδραση στην πρόγνωση.

3. Επιγενετικοί τροποποιητές

Η επιγενετική απορρύθμιση οδηγεί σε τροποποίηση της έκφρασης γονιδίων μέσω μηχανισμών άλλων πλην της τροποποίησης της αλληλουχίας του DNA. Τρεις σημαντικοί μοριακοί μηχανισμοί επιγενετικής τροποποίησης έχουν περιγραφεί: η DNA- μεθυλίωση, η τροποποίηση των ιστονών και η παρείσφρηση στο RNA. Οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην DNA- μεθυλίωση και έχει περιγραφεί στα MDS υπερμεθυλίωση των νησιδίων CpG (CpG-islands) στις ρυθμιστικές περιοχές πολλών γονιδίων(101).

Στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις στα γονίδια TET2, IDH1, IDH2, DNMT3α, EZH-2. Παρόμοιες μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί επίσης στα MPS και AML(85).

3.1: IDH1, IDH2.

Μεταλλάξεις στα 2 αυτά γονίδια περιγράφηκαν στην οξεία μυελογενή λευχαιμία(AML). Τα IDH1/IDH2 γονίδια κωδικοποιούν για την ισοκιτρική δευδρογενάση 1 / 2, που είναι ένζυμο του κύκλου του KREBS και καταλύουν την αποκαρβοξυλίωση του ισοκιτρικού σε α-κετογλουταρικό(α-KG) με παραγωγή NADP (Η IDH2 έχει την ίδια δράση στα μιτοχόνδρια). Όλες οι περιγραφείσες μεταλλάξεις στην ισοκιτρική δευδρογενάση είναι στο δραστικό κέντρο του ενζύμου, είναι παρανοηματικές και οδηγούν σε αδυναμία του ενζύμου να μετατρέψει το ισοκιτρικό σε α-κετογλουταρικό(α-KG)(102-108). Αντίθετα

καταλύουν την μεταροπή του α-κετογλουταρικού(α-KG) σε 2-υδροξυγλουταρικό (2-HG) (gain-of-function mutation) και αυτή η αντίδραση χρειάζεται NADPH(6/9). Το 2-HG βρίσκεται σε πολύ μικρά επίπεδα στα φυσιολογικά κύτταρα(6/17) ενώ στα κύτταρα γλοιώματος και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας με μεταλλάξεις στα IDH έχει βρεθεί έως και 50 φορές υψηλότερο(109).

Η συμμετοχή του στην λευχαιμογένεση δεν είναι ακριβώς γνωστή. Αναστολή των IDH1,2 με siRNA σε μεταλλαγμένα λευχαιμικά κύτταρα οδήγησε σε αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων αυτών(108). Ασθενείς με κληρονομική α-κετογλουταρική οξυουρία έχουν αυξημένη συχνότητα όγκων εγκεφάλου(110-111). Επί πλέον το 2-HG, το οποίο έχει ομολογία με το α-KG παρεμβαίνει στην ρύθμιση βασικών ενζύμων επαγόμενων από το α-KG(πχ προπυλυδροξυλάση), που καταστέλουν τους μεταγραφικούς της ομάδος HIF-1a. Οι μεταγραφικοί παράγοντες της ομάδος HIF-1a εμπλέκονται στην ανάπτυξη πολλών κακοηθειών(109,112,113).

Το 2010 περιγράφηκε για πρώτη φορά η σχέση του IDH1,2 με την μεθυλίωση. Σε 398 ασθενείς της μελέτης E1900 του ECOG (Eastern Cooperative Group) βρέθηκε ότι στην AML με μεταλλάξεις στην IDH1,2 υπάρχει σταθερή και μη προσήκουσα υπερμεθυλίωση ρυθμιστικών περιοχών πολλών γονιδίων, που εμπλέκονται στην διαφοροποίηση της μυελικής σειράς και στην λευχαιμογένεση. Ρυθμιστικές CpG περιοχές είναι πολύ σημαντικές στην ρύθμιση ογκοκατασταλτικών και διαφοροποιητικών γονιδίων και η υπερμεθυλίωση οδηγεί σε αναστολή μεταγραφής ή σε χρωμοσωμιακή αστάθεια (114-116). Επί πλέον η υπερμεθυλίωση μπορεί να οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του α-KG και σε διαταραχή των ρυθμιζόμενων από αυτό ενζύμων όπως του TET (Το TET εμπλέκεται στην διαφοροποίηση και την απομεθυλίωση της μεθυλκυτοσίνης).

Μία άλλη δράση των επιπέδων 2-HG/α-KG είναι η αναστολή των ενζύμων λυσινο-απομεθυλάσες των ιστονών της οικογένειας Jumonji (Jumonji histone lysine demethylase-JHDM), που αναστέλλουν την μεθυλίωση των ιστονών(117).

Είναι γνωστές 3 κατηγορίες ενζύμων, που ανταγωνίζονται την μεθυλίωση των ιστονών. **1.** Απαμινάσες της πεπτιδυλαργινίνης, **2.** Απομεθυλάση-1 ειδική της λυσίνης και **3.** Οικογένεια απομεθυλασών ιστόνης με υπομονάδα τύπου Jumonji C(117-124). Όλα τα ανωτέρω ένζυμα επηρεάζονται από μεταλλάξεις IDH1/IDH2(103,125,126).

Έχουν περιγραφεί 18 μεταλλάξεις στα γονίδια IDH1,2 οι πλείστες των οποίων σε MDS και AML.

3.2: *TET2*

Μεταλλάξεις στο γονίδιο TET2 (ten-eleven translocation gene 2), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα chr4q24, ανιχνεύτηκαν στο 19% των ασθενών με MDS, σε 19% με MPNs και 24% με AML(127-129). Η παθογένεια των TET μεταλλάξεων στην λευχαιμογένεση έχει μελετηθεί εντατικά.Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις συμμετοχής του στην μετατροπή της 5-μεθυλκυτοσίνης σε 5-υδροξυμεθυλκυτοσίνη(115-116) που αποτελεί ενδιάμεσο μεταβολίτη στην απομεθυλίωση του DNA. Μεταλλάξεις στο TET2 αναστέλλουν την καταλυτική δραστηριότητα αυτού του ενζύμου. Επί πλέον έλλειψη του TET2 σε ποντίκια οδηγούν σε αναστολή της διαφοροποίησης των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε καλλιέργειες(130).

Η δραστηριότητα αυτού του ενζύμου επίσης εξαρτάται από τα επίπεδα α-KG και επομένως τα IDH1, 2 και TET2 μπορεί να είναι λευχαιμογόνα μέσω κοινού μοιχανισμού. Μεταλλάξεις στο TET2 είναι συχνές στην CMML και σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση ενώ σπάνια συνυπάρχουν μεταλλάξεις του TET2 και IDH1,2(131-132).

3.3: *DNMT3A (DNA methyltransferases).*

Τα ένζυμα αυτά καταλύουν την μεθυλίωση της κυτοσίνης στα CpG δινουκλεοτίδια στο DNA και κωδικοποιούνται από 3 γονίδια: DNMT1, DNMT3A, DNMT3B(133-135). Μεταλλάξεις στο DNMT3A έχουν περιγραφεί σε AML και σε MDS (133-136). Παρ' όλο, που η DNMT3A σχετίζεται με μεθυλίωση περιστατικά MDS με μεταλλαγμένο DNMT3A δεν εμφανίζουν αλλαγή στο βαθμό μεθυλίωσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις υπήρχε μετάλλαξη στο αμινοξύR882 και σχετίζονταν με χειρότερη πρόγνωση και ταχύτερη εξέλιξη σε AML. Τελευταία περιγράφηκε παρουσία αυτής της μετάλλαξης σε ασθενείς με μυελοσκληρίνωση(137).

3.4: EZH2 (*Histone H3 lysine 27 methyltransferase*)

Είναι ένα υψηλά διατηρημένο ένζυμο, που λειτουργεί σαν μεθυλοτρανφεράση ιστόνης H3 λυσίνης 27(H3K27). Εχει βρεθεί να υπερεκφράζεται σε κακοήθειες επιθηλιακές αλλά το 2010 περιγράφηκαν μεταλλάξεις του ενζύμου σε αιματολογικές κακοήθειες. Ειδικότερα σε MDS περιγράφηκαν μεταλλάξεις απώλειας λειτουργικότητας(loss-of-function) στο EZH2(139-141). Το γεγονός, ότι στα επιθηλιακά νεοπλάσματα και στα λεμφώματα οι μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού οδηγούν σε καινοφανή δράση (gain-of-function) ενώ στα MDS σε απώλεια δράσης (loss-of-function) οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι πιθανόν οι βιολογική δράση των μεταλλάξεων είναι ιστοειδική(85). Το γεγονός, ότι το EZH2 αλληλεπιδρά με DNA μεθυλοτρανσφεράσες το καθιστά σημαντικό καθώς η μεθυλίωση του H3K27 αποτελεί προϋπόθεση για την μεθυλίωση των ρυθμιστικών περιοχών του DNA(142).

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Πρόγνωση

Τα μόνα προγνωστικά συστήματα ταξινόμησης, που αφορούν στον κίνδυνο εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία και συνολική επιβίωση είναι σήμερα το IPSS-R και WPSS. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών, που κατατάσσονται ως χαμηλού κινδύνου και στην πραγματικότητα έχουν ταχεία εξέλιξη της νόσου και κακή έκβαση. Έχουν αναφερθεί κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι, που σχετίζονται με τέτοια κακή πρόγνωση αλλά δεν έχουν εκτιμηθεί σε μεγάλες μελέτες. Τέτοιες είναι η ηλικία, το άρρεν φύλο, η κακή γενική κατάσταση (performance status), οι συνοσηρότητες, η πολυγραμμική συμμετοχή, η υψηλή φερριτίνη ορού, η υψηλή LDH, η ίνωση του μυελού οστών, ωρισμένοι ανοσοφαινότυποι(143), κλωνικά πολυμορφοπύρρηνα, χρωμοσωμιακή αστάθεια, βραχεία τελομερή, αυξημένη δραστηριότητα της τελομεράσης και γενετικοί χαρακτήρες, όπως αυξημένη έκφραση Bcl-2 και κασπάσης 3, μεθυλίωση των p15INK4b και CTNNA1(στο 5q-υπερμεθυλίωση άλλων γονιδίων, απουσία μεταλλαγμένου TET2, καταστολή του LEF1, μετάλλαξη στο ASXL1 και συγκεκριμένο 6-γονιδιακό αποτύπωμα (53,74,144-154,155).

Στο σύνολο των MDS ασθενών το 30% αυτών εξελίσσονται σε οξεία λευχαιμία ενώ το υπόλοιπο ποσοστό αυτών καταλήγουν από άλλες αιτίες(27, 156)

Θεραπεία

Τα κλινικά προβλήματα, που έχουμε να αντιμετωπίσουμε σε ασθενείς με MDS είναι 1. η σοβαρή αναιμία 2. οι μεταγγίσεις, 3. η υπερφόρτωση με σίδηρο, 4. η αλλοανοσοποίηση λόγω μεταγγίσεων, 5. η θρομβοπενία και οι ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων, 6. η ουδετεροπενία και οι ποιοτικές διαταραχές των ουδετεροφίλων με υποτροπιάζουσες η/και σοβαρές λοιμώξεις, 7. η πρόοδος της νόσου και η λευχαιμική εκτροπή(27,157).

Αντιμετώπιση αναιμίας. Υπάρχει σε >90% των ασθενών από την διάγνωση η κατά την πορεία της νόσου. Η EPO (erythropoietin stimulating agent) προσφέρουν ανταπόκριση στο 40-50% των ασθενών με χαμηλού/int-1 κινδύνου MDS με διάρκεια ανταπόκρισης περίπου 2 έτη. Ενδείκνυνται σε ασθενείς με επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού <500mU/ml και Hb<10gr/dl. Οι μη μεταγγισιοεξαρτώμενοι ανταποκρίνονται καλύτερα. Η ανώτατη δόση ανταπόκρισης είναι για την EPO 80.000IU και για την δαρβεποιητίνη 300μg (ενίοτε απαιτείται διόρθωση για το βάρος). Η συγχορήγηση G-CSF δεν φαίνεται να βοηθά στην αναιμία(158) και οι παρενέργειες της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, οι θρομβοεμβολικές και οι σπασμοί είναι σπάνιες.

Το αναβολικό στεροειδές danazol έχει χρησιμοποιηθεί με ποσοστά ανταπόκρισης 6-26% (159-160).

Ανοσοκατασταλτική θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά ιδιαίτερα σε πάσχοντες από υποπλαστικά MDS, όπου το ποσοστό ανταπόκρισης φθάνει το 50% με την χορήγηση ATG και κυκλοσπορίνης(161-164) με θετικούς προγνωστικούς δείκτες την παρουσία PNH κλώνου και HLA-DRB1-15(+).

Η λεναλιδομίδη η οποία θεωρείται ανοσοτροποποιητικό μόριο έχει αποτέλεσμα σε MDS με del(5q). Η δράση της είναι μέσω αδρανοποίησης της CSK1A(ubiquitination) κατόπιν σύνδεσης με το Cereblon και η ουσία είναι αποδοτική σε ασθενείς με low/int-1 MDS μέχρι και στο 56% των περιπτώσεων(165-168).

Στις περιπτώσεις, που χάνεται η ανταπόκριση στα ESA(erythropoiesis stimulating agents), danazol η lenalidomide θα χρειαστεί η χορήγηση υπομεθυλιωτικών παραγόντων και πιθανον εισαγωγή σε ερευνητικές κλινικές δοκιμές(27,169-171). Φάρμακα που δοκιμάζονται δρούν στην οδό μεταβίβασης

σήματος του TGF-beta/SMAD όπως είναι τα sotatercept (172) και luspatercept (173) καθώς και ο ανασταλτής της τελομεράσης imetelstat (174).

Υπερφόρτωση με σίδηρο: Οι ασθενείς με MDS συσσωρεύουν σίδηρο λόγω της μη αποδοτικής ερυθροποίησης και λόγω των μεταγγίσεων. Ασθενείς, που έχουν λάβει > 20-30 μονάδες αίματος ή έχουν φερριτίνη πάνω από 1000-2500μg/l πρέπει να υποβάλλονται σε αποσιδήρωση δεδομένου ότι βελτιώνεται η επιβίωση αυτών (167,175, 176).

Θρομβοπενία: Η θρομβοπενία υπάρχει στο 50% των MDS χαμηλού/ενδιάμεσου κινδύνου και αντιμετωπίζεται με μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Η χρήση λεναλιδομίδης και υπομεθυλιωτικών παραγώγων συνήθως επιδεινώνει την θρομβοπενία. Οι αγωνιστές της θρομβοποιητίνης (romiplostin, eltrombopag) μελετώνται σε κλινικές δοκιμές(167,177) με ή χωρίς συνδυασμό με αναβολικά ή υπομεθυλιωτικούς παράγοντες.

Χαμηλού ή πολύ χαμηλού κινδύνου MDS: Σε αυτές τις περιπτώσεις χρειάζεται απλή παρακολούθηση μέχρι να αποκτήσουν συμπτωματικές κυτταροπενίες. Βέβαια σε μία κατηγορία των ασθενών αυτών μπορεί να υπάρχει ταχεία εξέλιξη της νόσου(178).

Υψηλότερου κινδύνου MDS(Int-2/High) IPSS-R: Μέχρι τώρα δεν υπάρχει φαρμακευτική θεραπεία ίασης. Η μόνη τέτοια θεραπευτική επιλογή παραμένει η μεταμόσχευση περιφερικών στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων(179). Επομένως σε τέτοια περιστατικά θα πρέπει πρωταρχικά να αποφασίζει αν ο ασθενής είναι επιλέξιμος για μεταμόσχευση μυελού λαμβάνοντας υπ' όψιν την ηλικία, τις συννοσηρότητες, την διαθεσιμότητα δότη και την επιλογή του ασθενούς(27). Μέχρι σήμερα έχουν γίνει δεκτά από το FDA και τον EMA δύο φάρμακα η 5-αζακυτιδίνη για 'όλες τις κατηγορίες των MDS και η Decitabine για τα int-1 ή υψηλότερου κινδύνου MDS. Άλλα φάρμακα βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές(27).

Μόνο περίπου το 50% των ασθενών απαντούν σε υπομεθυλιωτικούς παράγοντες και οι ανταποκρίσεις είναι βραχύβιες(27). Η κλασική χημειοθεραπεία, που εφαρμόζεται στην AML έχει ακόμη θέση στην αντιμετώπιση των MDS.

Μεταμόσχευση περιφερικών στελεχιαίων κυττάρων(ASCT): Σε ασθενείς <70 ετών με αποδεκτές συννοσηρότητες και διαθέσιμο δότη πρέπει να εξετάζεται η θεραπεία με ASCT. Φαίνεται, ότι υπάρχει σαφές πλεονέκτημα επιβίωσης(180-182) και συνιστάται από μεγάλα κέντρα(27).

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Νέα μόρια στην θεραπεία των MDS⁽²⁷⁾

Drug class	Ongoing trials	Inclusion criteria	Preliminary results
DNA methyltransferase inhibitors	Phase 2	Failed treatment with azacitidine or decitabine	
5-azacitidine oral	Phase 3 oral azacitidine/BSC vs. placebo/BSC	IPSS low-risk Transfusion dependent anemia and thrombocytopenia	
	Phase 1/2: maintenance therapy	Post allogeneic transplant	Dose of 200-300 mg daily for 7 days every 4 weeks safe and well-tolerated
Decitabine oral	Phase 1/2: combination with cytidine deaminase inhibitor (CDi) E7772	IPSS low–high risk in dose escalation and dose confirmation-randomization; only intermediate-high risk in dose confirmation-open label	
SGI-110 S.C.	Phase1/2	Intermediate-/high-risk MDS and AMLdose escalation- relapsed/refractory to standard treatmentdose expansion- HMA treatment naïve or relapsed/refractory to prior HMA	Phase 1- <i>N</i> = 78 Effective dose 60 mg/m ² daily × 5 days, well tolerated up to 90 mg/m ² daily on the weekly schedule and up to 125 mg/m ² on the weekly schedule. Common AE-injection site pain and myelosuppression Phase 2- <i>N</i> = 102 CR +mCR in 19% in 60 mg/m ² vs. 22% in 90 mg/m ² arm (<i>P</i> = 0.8). CR in 14% treatment naïve vs. 21% in

			previously treated. Transfusion independence higher in treatment naïve. No differences in toxicities.
Histone deacetylase inhibitors			
Mocetinostat oral	Phase 1/2: combination with azacitidine	Intermediate-/high-risk MDS- cohort 1 prior treatment excluding HMA, HDACi, cohort 2 no prior treatment.	N = 22 MDS patients CR +CRi 59% in a subset of patients with 5-20% BM blasts, 35% transfusion dependent to independent.
Pracinostat oral	Phase 2 randomized: combination with azacitidine	Intermediate-2/high-risk previously untreated	N = 102, no difference in CR compared to azacitidine alone
Kinase inhibitors			
LGH447 oral Pim kinase inhibitor	Phase 1	High-risk MDS relapsed/refractory and AML	
MEK162 oral MEK1/2 inhibitor	Phase 1/2	Intermediate-2-/high-risk MDS (RAEB-2 only) and AML resistant/intolerant to standard therapy	
Rigosertib I./V. PLK/PI3K inhibitor	Phase 3	RAEB-1, RAEB-2, CMML, RAEB-t progressing on or after HMA	N = 184 with 62% patients with primary HMA failure, mOS was 8.6 months in the rigosertib arm compared to 5.3 month in BSC arm (P= 0.04). IPSS very high-risk mOS was 7.6 months vs. 3.2 months with BSC. Well-tolerated.
Rigosertib oral	Phase 1/2: combination	Intermediate/high IPSS risk, CMML,	

	with azacitidine	RAEB-t	
	Phase 2	Low/intermediate-1 risk transfusion-dependent MDS refractory to ESA	
Volasertib I.V. PLK-1 inhibitor	Phase 1	Untreated intermediate-2/high-risk MDS or CMML ineligible for transplant	
Cellular metabolism			
Isocitrate dehydrogenase 1 inhibitor (IDH-1i) AG120 oral	Phase 1	IDH1 mutation positive relapsed/refractory MDS and AML	N = 57, MTD not reached, well-tolerated
Isocitrate dehydrogenase 2 inhibitor (IDH-2i) AG221 oral	Phase 1	IDH2 mutation positive relapsed/refractory MDS, AML, and other hematological malignancies	N = 177, overall response rate 40%, CR 16%,
Immune check point inhibitors			
MED1476 I.V. Anti-programmed cell death-1 ligand (PD-L1)	Phase 1	MDS patients who failed to respond, relapsed after initial response or unable to tolerate HMA	
MPDL3280A I.V. Anti-programmed cell death-1 ligand (PD-L1)	Phase 1: alone or in combination with azacitidine	Intermediate/high/very high-risk IPSS-R MDS either never received HMA or relapsed/refractory to prior HMA	
Pembrolizumab MK-3475 I.V. Anti-programmed cell death-1 (PD-1)	Phase 1 Multi-cohort study of hematological malignancies	Any risk MDS	
Hedgehog pathway			

<i>inhibitor</i>			
Sonidegib (erismodegib) smoothened (SMO) inhibitor	Phase 1/1b with azacitidine	Intermediate/high/very high-risk IPSS-R MDS untreated, or relapsed/refractory to HMA, very low/low-risk IPSS-R that are transfusion-dependent, CMML, AM1	
<i>Apoptosis inhibitors</i>			
Birinapant oral	Phase 2 randomized study of azacitidine with or without birinapant	Intermediate/high/very high IPSS –R risk MDS, CMML previously untreated with HMA	

Η SURVIVIN ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Η survivin είναι ένας αναστολέας της απόπτωσης, που ανήκει στην οικογένεια των γονιδίων IAP(183-184). Εκφράζεται κατά την πρώιμη εμβρυική και εμβρυική ζωή αλλά δεν ανιχνεύεται στους φυσιολογικούς ιστούς ενήλικα (144,183,184). Σε ποικίλα κακοήγη νεοπλασμάτα του ανθρώπου βρίσκεται να εκφράζεται. Σε μελέτη εκτεταμένης γονιδιακής έκφρασης (genome-wide) με 3.5 εκατομύρια μετάγραφα η survivin βρέθηκε να είναι η τέταρτη συχνότερα εκφραζόμενη καθολικά σε καρκινικά κύτταρα και καθόλου σε υγιή(184). Είναι το πρώτο γονίδιο, από όσα ρυθμίζουν την απόπτωση, που βρέθηκε να εκφράζεται κατά την διάρκεια της μίτωσης. Βρέθηκε να εντοπίζεται στα μιτωτικά μικροσωληνάρια της ατράκτου σε μία αντίδραση, που χρειάζεται για την αναστολή της απόπτωσης (183,187,188).

Στόχευση/αδρανοποίηση της survivin με αντιστροφή γονιδιώματος η επικρατούντα μεταλλαγμένα αλληλία οδηγεί σε αυτόματη απόπτωση και διαταραχή των διαδικασιών μίτωσης με παρουσία πολυάριθμων κεντροσωμάτων, πολλών πόλων έλξης των μιτωτικών ινιδίων και δημιουργία πολλαπλών πυρηνικών θραυσμάτων(183,187,189,190)

Η έκφραση της survivin σε νεοπλασμάτα σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση και βράχυση της επιβίωσης(144, 190-209).

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η έκφραση της survivin στα CD34+ κύτταρα των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων για να εκτιμηθεί η σημασία της στην εξέλιξη των συνδρόμων αυτών και η πρόοδος της νόσου.

Ο NFκΒ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Στα περισσότερα κύτταρα οι NFκBs (p105, p100, and Drosophila Relish, p105 to p50, p100 to p52) βρίσκονται στο πρωτόπλασμα σαν ανενεργείς συνδεδεμένοι με τους IκBs(p105, p100, IκBa, IκBb, IκBg, IκBe, IκBz, Bcl-3). Όταν το κύτταρο δεχθεί ερεθίσματα από έναν από τους πολλούς εξωκυττάριους ενεργοποιητές ο NFκΒ εισέρχεται στον πυρήνα γρήγορα και μαζικά και ενεργοποιεί την μεταγραφή των γονιδίων στόχους (<http://www.bu.edu/nf-kb/>)(210).

Ο όρος NF-κappaB αναφέρεται κοινά και ειδικά στο ετεροδιμερές p50-RelA, που είναι ένα από τα πλέον ισχυρά διμερή και είναι το κυριότερο διμερές στα περισσότερα κύτταρα. Οι Rel/NF-kBs μεταγραφικοί παράγοντες συνδέονται σε μια θέση 9-10 bp στο DNA sites (κB sites) σαν διμερή. Στα περισσότερα κύτταρα αυτή η ενεργοποίηση διαρκεί 30-60 λεπτά και στην συνέχεια αντιστρέφεται, διότι εισέρχεται στον πυρήνα ο IκBa, ο οποίος υπερπαράγεται, διότι ένα από τα γονίδια στόχους του NFκB είναι το ίδιο το γονίδιο του IκBa. Επομένως ένα κλειδί στον έλεγχο της δραστηριότητας του NFκB είναι η ρύθμιση της αλληλεπίδρασης του IκB-NFκB (<http://www.bu.edu/nf-kb/>)(210).

Σε μερικά φυσιολογικά κύτταρα (B cells, μερικά T cells, κύτταρα Sertoli και μερικοί νευρόνες) ο NFκB βρίσκεται συνεχώς στον πυρήνα. Σε μερικά νεοπλασματικά κύτταρα ο NFκB βρίσκεται ενεργοποιημένος και συνεχώς στον πυρήνα. Σε μερικά κακοήγη νεοπλασμάτα αυτό οφείλεται σε χρόνια ερεθισμό της οδού των IKK(IκbKinase) (IKKalpha, IKKbeta and IKKgammma) ενώ σε άλλα (όπως Hodgkin's και το διάχυτο μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα) το γονίδιο, που κωδικοποιεί για τον IκB είναι μεταλλαγμένο και υπολειτουργεί. Επί πλέον κάποια λεμφικά νεοπλασμάτα έχουν μεταλλαγμένα ή ενισχυμένα γονίδια, που κωδικοποιούν για τους μεταγραφικούς παράγοντες REL/NFκB. Σε πολλές περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος υπάρχουν μεταλλάξεις σε γονίδια, που κωδικοποιούν ρυθμιστικές πρωτεΐνες της οδού μεταβίβασης σήματος μέσω NFκB, που οδηγούν σε συνεχή ενεργοποίηση του NFκB.

Για τον λόγο αυτό πολλές θεραπείες αποβλέπουν στην αναστολή ενεργοποίησης του NFκB με σκοπό την αναστολή ανάπτυξης του όγκου ή στην ευαισθητοποίηση του όγκου σε άλλες συμβατικές θεραπείες.

Η ρύθμιση όμως του NFκB είναι πολυπλοκότερη από την απλή ρύθμιση μέσω IKK. Επί παραδείγματι η RelA και η p50 ρυθμίζονται μέσω ουμπικουιλίνης, μέσω μεθυλίωσης, μέσω ακετυλίωσης, μέσω φωσφορυλίωσης, μέσω οξειδοαναγωγής και μέσω προτυλ-ισομερισμού, (210-211 <http://www.bu.edu/nf-kb/>).

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η έκφραση του NFκB στα κύτταρα του μυελοδυσπλαστικού κλώνου , τόσο στα ώριμα όσο και στα CD34+ για να εκτιμηθεί ο ρόλος του στην εξέλιξη των συνδρόμων αυτών σε οξεία λευχαιμία.

Νοσήματα, στα οποία ο NFκB είναι ενεργοποιημένος βρίσκονται στον ακόλουθο σύνδεσμο:

<http://www.bu.edu/nf-kb/physiological-mediators/diseases/>

Το cDNA και οι προβλεπόμενες πρωτεϊνικές ακολουθίες των μεταγραφικών παραγόντων REL/NFκBs βρίσκονται στον ακόλουθο σύνδεσμο:

<http://www.bu.edu/nf-kb/gene-resources/sequences/>

Το cDNA και οι προβλεπόμενες πρωτεϊνικές ακολουθίες των IκBs βρίσκονται στον ακόλουθο σύνδεσμο:

<http://www.bu.edu/nf-kb/gene-resources/sequences/>

NFκB inducers link

<http://www.bu.edu/nf-kb/physiological-mediators/inducers/>

NFκB target genes link

<http://www.bu.edu/nf-kb/gene-resources/target-genes/>

Η κρυσταλλογραφική δομή των περισσότερων REL/NFκB μπορεί να βρεθεί στον ακόλουθο σύνδεσμο:

<http://www.bu.edu/nf-kb/gene-resources/structures/>

Η αλληλεπίδραση πρωτεϊνών με πρωτεΐνες των NFκBs και IκBs μπορούν να βρεθούν στον ακόλουθο σύνδεσμο:

<http://www.bu.edu/nf-kb/physiological-mediators/interacting-proteins/>

Μαθηματικό μοντέλο δυναμικής κυτταρικής ρύθμισης μέσω NFκB κατόπιν επίδρασης διαφόρων ερεθισμάτων βρίσκεται στον ακόλουθο σύνδεσμο:

http://chehof3.ucsd.edu/nfkb/nfkb_0.pl

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μελετήθηκαν 142 ασθενείς (87 άνδρες και 55 γυναίκες) με καταγωγή από την Θεσσαλία και τους όμορους νομούς. Εξ αυτών 77 ανήκαν στην ομάδα Α υψηλού κινδύνου (high/int-2) και 64 στην ομάδα Β χαμηλού κινδύνου (low/int-1). Η ηλικία των ασθενών της ομάδας Α (υψηλού κινδύνου) ήταν 33-91 έτη (διάμεση ηλικία 69 έτη, μέση ηλικία 69.38 ± 11.40). Η ηλικία των ασθενών της ομάδας Β ήταν 57-90 έτη (διάμεση ηλικία 73 έτη, μέση ηλικία 72.90 ± 7.69). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 6.

Επίσης στην μελέτη πήραν μέρος και 53 υγιείς (22 άνδρες και 35 γυναίκες), που αποτέλεσαν την ομάδα των μαρτύρων. Η ηλικία των ατόμων της ομάδας αυτής ήταν 56-90 έτη (διάμεση ηλικία 74 έτη, μέση ηλικία 73.87 ± 7.113). Τα χαρακτηριστικά των υγιών μαρτύρων φαίνονται στον πίνακα 7.

Όλοι οι ασθενείς και οι υγιείς μάρτυρες έδωσαν την συγκατάθεσή τους για την συμμετοχή στην μελέτη μετά από λεπτομερή ενημέρωση.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την διάγνωση και ταξινόμηση χρησιμοποιήθηκε περιφερικό αίμα και μυελός οστών. Χρώσεις May-Grunwald-Giemsa, αιματοξυλίνης-ηωσίνης, PAS υπεροξειδάσης και εστεράσης χρησιμοποιήθηκαν, όπου χρειάζονταν σύμφωνα με κλασικές μεθόδους (214) (Dacie και Lewis: Practical Haematology 2011; 11th Ed., Elsevier Churchill Livingstone,). Τεμάχιο οστεομυελικής βιοψίας σε παραφίνη χρησιμοποιήθηκε για ανοσοϊστοχημική χρώση και μορφολογική ανάλυση.

Δείγματα περιφερικού αίματος και μυελού οστών

Ολικό αίμα συλλέγονταν σε σωληνάρια EDTA. Μετά από φυγοκέντρηση στα 2.500g και 4°C αφαιρούνταν η στοιβάδα των λευκών αιμοσφαιρίων και τοποθετούνταν στους -80°C. Ένα άλλο δείγμα προωθούνταν για απομόνωση λεμφομονοκυττάρων σε lymphoprep.

Δείγματα από αναρόφηση μυελού οστών στρώνονταν σε επιχρίσματα άμεσα, ενώ ένα άλλο δείγμα λαμβάνονταν σε EDTA για κυτταρομετρία και για απομόνωση CD34+ κυττάρων, καθώς και για απομόνωση νουκλεϊνικών οξέων. Επίσης 2 ml μυελού λαμβάνονταν σε σωληνάριο με ηπαρίνη και προωθούνταν για χρωμοσωμιακή ανάλυση.

Το DNA απομονώνονταν από μυελό οστών με την μέθοδο φαινόλης-χλωροφορμίου-ισοαμυλικής αλκοόλης σύμφωνα με κλασικές τεχνικές και φυλάσσονταν στους 4⁰C μέχρι την ανάλυση. Το RNA απομονώνονταν με την χρήση Trizol σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή και φυλάσσονταν στους –80⁰C μέχρι την ανάλυση.

Απομόνωση λεμφομονοκυττάρων

Λεμφομονοκύτταρα περιφερικού αίματος και μυελού οστών απομονώθηκαν με την μέθοδο της φυγοκέντρωσης σε βαθμίδωση συγκέντρωσης lymphoprep(Nycomed) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Τα λεμφομονοκύτταρα(10⁶cells/ml) του περιφερικού αίματος καλλιιεργήθηκαν για 72 ώρες σε RPMI-1640 στους 37⁰C σε περιβάλλον 5% CO₂. Στην συνέχεια λαμβάνονταν το υπερκείμενο και τοποθετούνταν στους –80⁰ C για μέτρηση survivin(217).

Το κυτταρικό διαμέρισμα προωθούνταν επίσης για απομόνωση CD34+ κυττάρων.

Απομόνωση CD34+ κυττάρων

Τα CD34+ κύτταρα απομονώνονταν από τα λεμφομονοκύτταρα του περιφερικού αίματος με μαγνητικό διαχωρισμό. Χρησιμοποιήθηκε αντι-CD34 αντίσωμα (clone 571),) συνδεδεμένο με μαγνητικά σφαιρίδια (Miltenyi Biotec Inc Bergisch Glandbach, Germany) και το σύστημα MiniMacs (Miltenyi Biotec Auburn, CA, USA) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η καθαρότητα των κυττάρων, όπως ελέγχθηκε με κυτταρομετρία ροής ήταν >90%.

Χρωμοσωμιακή ανάλυση

Τα λεμφομονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και μυελού οστών μετά την απομόνωση καλλιιεργήθηκαν σε RPMI-1640 complete medium παρουσία IL-2 και μιτωτικού phytohaemagglutinine ή εστέρων φορβόλης (TPA/PMA). Σαν αναστολέας μεταφάσεων χρησιμοποιήθηκε η κολχικίνη. Η χρωμοσωμιακή ανάλυση έγινε με G-banding και σε ορισμένες περιπτώσεις με FISH σύμφωνα με κλασικές τεχνικές και την καθημερινή πρακτική.

Ανοσοφαινοτυπική ανάλυση

Ανοσοφαινοτυπική ανάλυση κυττάρων μυελού οστών έγινε με κυτταρομετρία ροής σύμφωνα με την καθημερινή κλινική πρακτική. Χρησιμοποιήθηκε κυτταρόμετρο Coulter EPICS.

Κυτταρογενετική Ανάλυση

Έγινε με κλασσική τεχνική G-banding και σε ορισμένα περιστατικά με FISH στο Εργαστήριο Κυτταρογενετικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

Ανάλυση μικροσυστοιχιών νουκλεϊνικών οξέων

Απομόνωση DNA-RNA

Για την παρασκευή μικροσυστοιχιών DNA ή cDNA χρησιμοποιήθηκαν 4 ml μυελού οστών, τα οποία λαμβάνονταν από την οπίσθια άνω λαγόνια άκανθα. Από τα δείγματα αυτά γίνονταν απομόνωση λεμφομονοκυττάρων και στην συνέχεια απομόνωση CD34⁺ κυττάρων. Από τα CD34⁺ κύτταρα (10^7 κύτταρα) γίνονταν εξαγωγή DNA και RNA.

Για την απομόνωση DNA χρησιμοποιήθηκε η κλασική τεχνική φαινόλης-χλωροφορμίου-ισοαμυλικής αλκοόλης με αντιδραστήριο Phenol-chlorophorm-isoamyl alcohol (INVITROGEN) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Για την απομόνωση mRNA χρησιμοποιήθηκε το αντιδραστήριο trizol (Invitrogen) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Μικροσυστοιχίες cDNA

Χρησιμοποιήθηκαν εμπορικά προκατασκευασμένες πλάκες pcr μικροσυστοιχιών TaqMan® καθώς και in house πλάκες. Οι πλάκες αφορούσαν πλάκες pcr φυλαγμένες στην κατάψυξη, στις οποίες προϋπήρχαν σε υγρή μορφή pcr buffer, gene specific primers σεσημασμένοι με φθορίζουσα χρωστική και dNTPs. Πριν την χρήση τοποθετούνταν η taq πολυμεράση και το template. Στα δείγματα των πλακών εφαρμόστηκε real time pcr για 35 κύκλους στον κυκλοποιητή Rotorgene RG3000, Corbett. Η ανάγνωση των μικροσυστοιχιών έγινε στην ίδια μηχανή και η σχετική έκφραση των γονιδίων υπολογίστηκε σε λογισμικό, που παραχωρήθηκε από την εταιρεία Life Technologies.

Οι μικροσυστοιχίες, που χρησιμοποιήθηκαν είναι η TaqMan Human Cellular Apoptosis Pathway (Applied Biosystem), που περιέχει γονίδια, που συμμετέχουν στην κυτταρική απόπτωση και η TaqMan Human NFκB (Applied Biosystem), που περιέχει γονίδια, που συμμετέχουν στην οδό ενεργοποίησης NFκB.

Τα γονίδια, που περιλαμβάνονται στην κάθε μικροσυστοιχία φαίνονται στα παραρτήματα Α και Β και οι συνθήκες, που χρησιμοποιήθηκαν ήταν σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (www.thermofisher.com).

RT-PCR

Ολικό RNA απομονώθηκε από κύτταρα ολικού μυελού οστών και από απομονωμένα CD34+ κύτταρα μυελού οστών με την χρήση TRIZOL της εταιρείας Invitrogen (Carlsbad, CA, USA) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Το RNA αναλύθηκε με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης και η συγκέντρωσή του μετρήθηκε με φασματοφωτόμετρο σε μήκος κύματος 280 και 260nm (Maniatis et al: Molecular Cloning, 2d Ed, 1989). (215)

Για την παρασκευή cDNA χρησιμοποιήθηκε 1 mg ολικού RNA και oligo-dT primers.

Χρησιμοποιήθηκε το kit Super-Script III Reverse Transcriptase (Invitrogen) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Για την pcr χρησιμοποιήθηκαν gene specific primers για το γονίδιο survivin (5'-CTG ATT TGG CCC AGT GTT TT και 3'-TCA TCT GAC GTC CAG TTT CG).

Ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης

Χρησιμοποιήθηκε πηκτή αγαρόζης SeaKem LE Cambrex σε πυκνότητα 2% σε buffer TBE. Σε κάθε υποδοχή της γέλης αγαρόζης τοποθετούνται 5 μl χρωστικής και 10μl cDNA. Για σύγκριση μοριακών βαρών (MB) χρησιμοποιήθηκε μάρτυρας 100bp DNA ladder(Invitrogen).

Για την ηλεκτροφόρηση RNA χρησιμοποιήθηκε πηκτή αγαρόζης Ultrapure (Invitrogen)

2% και TAE buffer (Invitrogen).

Real-Time PCR

cDNA απο την κυτταρική σειρά CRC LoVo υποβλήθηκε σε ενίσχυση με pcr και gene specific primers για την survivin. Το προϊόν pcr κλωνοποιήθηκε σε πλασμίδια pGEM Teasy T-vector(Promega). Τα DH5a competed cells διαμολύνθηκαν με τα ανωτέρω πλασμίδια και η αλληλουχία των πλασμιδίων επιβεβαιώθηκε με sequencing και M13 primer. Διαδοχικές αραιώσεις των πλασμιδίων με γνωστή περιεκτικότητα σε αντίγραφα χρησιμοποιήθηκαν για την δημιουργία πρότυπης καμπύλης.

Δείγματα ασθενών χρησιμοποιήθηκαν για παρασκευή cDNA και στην συνέχεια για την ποσοτική Real Time pcr προκειμένου να υπάρξει ακριβής μέτρηση των αντιγράφων της survivin. Σαν γονίδιο αναφοράς χρησιμοποιήθηκε το γονίδιο της β-ακτίνης. Η Real-Time PCR εκτελέστηκε σε κυκλοποιητή Rotorgene και με kit Cybergreen της εταιρείας Invitrogen σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Ειδικότερα για την μελέτη της έκφρασης της survivin χρησιμοποιήθηκαν οι primers 5'-CTG ATT TGG CCC AGT GTT TT και 3'-TCA TCT GAC GTC CAG TTT CG σαν 5' forward και 3' reverse complement αντίστοιχα. Η ενίσχυση με pcr έγινε σε όγκο 20μl και σε κάθε αντίδραση χρησιμοποιήθηκε 10x buffer 2μl, μίγμα dNTPs (10mM/L) 0.4μl, κάθε primer 1μl(10μmol/L), cDNA 2μl, Sybergreen I 1 μl(x20), MgCl₂ 3.2μl(25mm/l), TaqDNA pol 1U, BSA 2.0μl (1mg/ml) and 6.4 μl. Για να βεβαιωθούμε, ότι ενισχύθηκε το σωστό γονίδιο, όλα τα δείγματα ηλεκτροφορήθηκαν σε πηκτή αγαρόζης.

Σαν γονίδιο αναφοράς χρησιμοποιήθηκε το γονίδιο της β-ακτίνης και οι primers Act F: (5'-CCA-GCC-AGT-GGA-ACC-AAG-GTT-ATC-3') και Act R: (5'-

GGT-CTG-GGT-CCT-GGT-GAA-CAC-AAG-3'). Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σαν ποσοστό επί της έκφρασης της β-ακτίνης για την ομαλοποίηση των αποτελεσμάτων.

Με το λογισμικό του Rotorgene τα σημεία τομής της καμπύλης (σημεία έναρξης εκθετικής φάσης $pcr-Ct$) υπολογίστηκαν και αντιπαρατέθηκαν με την καμπύλη συγκεντρώσεων των πρότυπων διαλυμάτων. Εάν η τιμή Ct για ένα συγκεκριμένο γονίδιο ήταν ≥ 39 , θεωρείτο ότι ήταν μη ανιχνεύσιμο. Η διαφορά του Ct του κάθε γονιδίου από το Ct του αρνητικού μάρτυρα σε κάθε ασθενή αποτελεί την έκφραση του συγκεκριμένου γονιδίου($\Delta\Delta Ct$).

Έλεγχος μεταλλάξεων

Έγινε με την τεχνική του direct sequencing σε αναλυτή της εταιρείας Applied Biosciences με kits της εταιρείας Applied Biosciences σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Τα δείγματα εστάλησαν στο εργαστήριο. Για τον προσδιορισμό της πρωτοταγούς νουκλεοτιδικής αλληλουχίας του DNA εφαρμόστηκε η ενζυμική μέθοδος των Sanger F et al (216).

Τα δείγματα απεστάλησαν στο εργαστήριο μοριακής βιολογίας της Biogenomica και στο εργαστήριο μοριακής βιολογίας της LARK στο Εδιμβούργο και αναλύθηκαν με κατάλληλους εκκινητές. Τα αποτελέσματα επεστράφησαν με τη μορφή χρωματογραφημάτων.

Τα αποτελέσματα των αντιδράσεων (sequencing) αναλύθηκαν με τα λογισμικά Chromas.

Προσδιορισμός survivin (ELISA)

Μετρήθηκαν τα επίπεδα survivin στο υπερκείμενο καλλιέργειών PBMC, που απομονώθηκαν από ασθενείς με MDS και από τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Χρησιμοποιήθηκε εμπορικό kit solid phase sandwich ELISA της εταιρείας R&D (Human Survivin Quantikine ELISA kit) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Το kit περιέχει ανθρώπινη ανασυνδυασμένη survivin παραχθείσα από στέλεχος E.Coli, που χρησιμεύει για την κατασκευή της πρότυπης καμπύλης. Η διακύμανση της μεθόδου εντός της ίδιας δοκιμασίας (intra-assay variation) είναι $<5\%$ και μεταξύ δοκιμασιών(inter-assay variation) $<10\%$. Η γραμμικότητα της μεθόδου ήταν από 31.2-2000pg/ml, ενώ η ευαισθησία 9.6 pg/ml (217).

Αρχικά χρησιμοποιήθηκε in house ELISA με rabbit antihuman survivin antibody της εταιρείας Cell Signalling Technology Danvers Massachusetts. Συγκεκριμένα 10 µl αντισώματος προσκολήθηκαν στον πυθμένα flat-bottom πλάκας ELISA. Στην συνέχεια 100µl ορού των ασθενών τοποθετήθηκαν στον μικροσωληνάριο της πλάκας και επωάστηκαν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 60 min. Έγινε αφαίρεση του υπερκλειμένου και έκπλυση της πλάκας με PBS pH 7.4 3 φορές. Στην συνέχεια τοποθετήθηκαν 10% ορός φυσιολογικού ατόμου σαν blocking solution για 20 min στους 22⁰C και ακολούθως 100µl mouse anti-rabbit- peroxidase conjugated αντίσωμα (1/10 της εταιρείας DACO)(218) και επωάστηκε 14 ώρες στους 4⁰C. Ακολούθως έγινε έκπλυση της πλάκας 3 φορές με PBS και τοποθετήθηκε υπόστρωμα για 20 min και στην συνέχεια διάλυμα θειικού οξέως (stop solution). Φωτομέτρηση στα 420 nm. Για την πρότυπη καμπύλη χρησιμοποιήθηκε εμπορικά διαθέσιμο διάλυμα ανασυνδυασμένης survivin γνωστής περιεκτικότητας(GenWay Biotech, San Diego, USA.)(219).

Διαπιστώθηκε γραμμική συσχέτιση των αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων($p=0.001$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- **Μέτρηση survivin (ELISA).**

CD34+ κύτταρα, που απομονώθηκαν με μαγνητικό διαχωρισμό από PBMC ασθενών και μαρτύρων σε αριθμό 10⁷ τοποθετήθηκαν σε φλάσκα κυτταροκαλλιέργειών 10ml και σε RPMI-1640 complete medium. Τα κύτταρα καλλιεργήθηκαν σε περιβάλλον CO₂ 5% και 37⁰ C για 3 μέρες. Μετά 72 ώρες ελήφθησαν 10⁷ κύτταρα τα οποία ομογενοποιήθηκαν με συσκευή υπερήχων και φυλάχθηκαν στους -80⁰ C μέχρι την ανάλυση. Τα επίπεδα survivin στο ομογενοποίημα μετρήθηκαν με ELISA.

Διαπιστώθηκε, ότι τα επίπεδα survivin στα εκκλύσματα καλλιέργειών κυττάρων από ασθενείς με MDS υψηλού/ενδιάμεσου-2 κινδύνου η μέση τιμή ήταν 536,3766±159,908 pg/ml ενώ στα χαμηλού/ενδιάμεσου-1 κινδύνου ήταν 177,59±58,87 pg/ml. Στην ομάδα των μαρτύρων survivin δεν ήταν ανιχνεύσιμη (<31,2pg/ml)σε κανένα περιστατικό. Τα επίπεδα survivin στην ομάδα ασθενών

υψηλού/διαμέσου-2 κινδύνου ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα από τα αντίστοιχα επίπεδα στους ασθενείς χαμηλού/διαμέσου-1 κινδύνου ($p < 0.001$).

- **Μέτρηση survivin RNA copies.**

Με Real time PCR μετρήθηκε ο αριθμός των μεταγράφων survivin στα CD34+ κύτταρα του μυελού οστών των ασθενών και φυσιολογικών μαρτύρων.

Στην ομάδα ασθενών υψηλού/διάμεσου-2 κινδύνου η μέση τιμή των μεταγράφων ήταν $21560,75 \pm 6012,81$. Στην ομάδα χαμηλού/διαμέσου-1 κινδύνου η μέση τιμή μεταγράφων ήταν $1015,25 \pm 6012,81$. Στα φυσιολογικά άτομα η μέση τιμή μεταγράφων ήταν $176,45 \pm 114,183 \pm$ ενώ σε 15 άτομα δεν ήταν ανιχνεύσιμα μετάγραφα. Η έκφραση της survivin ήταν χαμηλότερη στα χαμηλού/διαμέσου-1 κινδύνου περιστατικά MDS.

Για την διερεύνηση ύπαρξης στατιστικά σημαντικής διαφοράς στην έκφραση της survivin μεταξύ διαφόρων ομάδων χρησιμοποιήθηκε το t-test. Η έκφραση διέφερε στατιστικά λίαν σημαντικά μεταξύ των ασθενών της ομάδος υψηλού/διαμέσου-2 κινδύνου και χαμηλού/διαμέσου-1 κινδύνου ($p < 0.001$). Επίσης η διαφορά μεταξύ ατόμων χαμηλού/διαμέσου-1 κινδύνου και φυσιολογικών ατόμων ήταν στατιστικά λίαν σημαντική ($p < 0.001$).

- **Έλεγχος μεταλλάξεων του γονιδίου της survivin**

Έγινε ανάλυση αλληλουχίας cDNA του γονιδίου της survivin σε 17 ασθενείς (9 από την ομάδα A και 8 από την ομάδα B). Δεν διαπιστώθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο της survivin με direct sequencing.

- **Μικροσυστοιχίες της οδού ενεργοποίησης NFκB.**

Η σχετική έκφραση του κάθε γονιδίου της μικροσυστοιχίας προέκυπτε από $\Delta\Delta Ct$.

Η καταγραφή σε χρωματική κλίμακα της σχετικής έκφρασης φαίνεται στην εικόνα 6.

Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση των διαφόρων γονιδίων της κυτταρικής οδού του NFκΒ μεταξύ των διαφόρων ομάδων ασθενών, που μελετήθηκαν και των φυσιολογικών μαρτύρων ($p=0.2$). Όπως φαίνεται και στην χρωματική κλίμακα δεν διαπιστώνεται συσσώρευση αποχρώσεων σε κάποια γονιδιακή περιοχή.

- **Μικροσυστοιχίες της κυτταρικής απόπτωσης**

Η σχετική έκφραση του κάθε γονιδίου της μικροσυστοιχίας προέκυπτε από $\Delta\Delta Ct$.

Η καταγραφή σε χρωματική κλίμακα της σχετικής έκφρασης φαίνεται στην εικόνα 7. Διαπιστώθηκε αυξημένη έκφραση γονιδίων, που σχετίζονται με την απόπτωση στους ασθενείς με χαμηλού/διαμέσου-1 κινδύνου νόσο και αυξημένη έκφραση ατνιαποπτωτικών γονιδίων σε ασθενείς με υψηλού/διαμέσου-2 κινδύνου νόσο σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Έτσι τα γονίδια AIFM1, AKT1, APAF1, ATM, BAD, BBC3, BID, CASP3, CASP7, CASP8, CASP9, CYCS, DAPK3, DAXX, DFFA, DFFB, P53AIP1, που προάγουν την απόπτωση βρέθηκαν να υπερεκφράζονται στα χαμηλού/διαμέσου-1 κινδύνου και να υποεκφράζονται στα υψηλού/διαμέσου-2 κινδύνου σύνδρομα σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες ($p<0.001$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η έκφραση της *survivin* είναι συχνό εύρημα στα κύτταρα κακοήθων νεοπλασμάτων συμπαγών και μη. Δεδομένης της αντιαποπτωτικής δράσης της και της επαγωγής της μίτωσης η *survivin* βοηθά στην αύξηση και την συσσώρευση των νεοπλασματικών κυττάρων.

Ισχυρά πειραματικά δεδομένα δείχνουν, ότι ο ρόλος της απόπτωσης στην εμφάνιση και εξέλιξη των νεοπλασμάτων είναι σημαντικός(220-221). Από το αρχικό παράδειγμα της υπερέκφρασης της αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης *bcl-2* στο λεμφοζιδιακό λέμφωμα με *t(14;18)*(222) έχουν εντοπισθεί αρκετοί αναστολείς της απόπτωσης, που συμβάλλουν στην παθογένεση αιμοποιητικών κακοηθειών και επηρεάζουν αρνητικά την έκβαση των νοσημάτων αυτών(223). Οι αναστολείς αυτοί μπορεί να επάγουν σήματα αντι-αποπτωτικά μέσω ανεξάρτητων και μη διασταυρούμενων σηματοδοτικών οδών ο καθένας και να βοηθούν στην επιβίωση των κυττάρων και στην διαφυγή τους από πολλαπλά καταστροφικά σήματα, που επάγονται από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Έτσι, ενώ η έκφραση του *bcl-2* έχει σχέση με την ακεραιότητα των μιτοχονδρίων και εμπλέκεται στον κυτταρικό θάνατο μέσω αποπτοσώματος(224), η *survivin* θεωρείται άμεσος αναστολέας των κασπασών(225). Στην AML η συνέκφραση των *bcl-2* και *survivin* βοηθά μέσω ανεξάρτητων οδών την επιβίωση και πολλαπλασιασμό των κυττάρων(183).

Στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα έχει περιγραφεί αυξημένη έκφραση της *survivin* σε άλλοτε άλλο βαθμό σε αρκετές μελέτες(226-230). Η συσχέτιση της έκφρασης με τον βαθμό κινδύνου (ISPSS) δεν είναι επίσης σταθερό εύρημα στις μελέτες και αυτό πιθανότατα οφείλεται στην ετερογένεια του πληθυσμού των μελετών καθώς και στις μεθόδους, που ακολουθήθηκαν(226-231).

Παρόλο, που στα MDS ο νεοπλασματικός κλώνος παρουσιάζει αυξημένη αποπτωτική δραστηριότητα, η έκφραση αντιαποπτωτικών παραγόντων, όπως η *survivin*, είναι αυξημένη. Αυτό το παράδοξο έχει περιγραφεί και από άλλους(232). Έχει παρατηρηθεί ότι τα *annexin(+)* κύτταρα των MDS έχουν την ίδια ικανότητα παραγωγής αποικιών σε κυτταρικές καλλιέργειες με τα *annexin (-)* κύτταρα. Φυσιολογικά η σύνδεση της αννεξίνης στο κύτταρο οδηγεί σε απόπτωση και κυτταρικό θάνατο(226). Σε μερικά λευχαιμικά κύτταρα καθώς και σε MDS κύτταρα με

τρισωμία 8 έχει αποδειχθεί, ότι η σύνδεση της αννεξίνης δεν σχετίζεται απαραίτητα με κυτταρικό θάνατο και έτσι φαίνεται, ότι επιβιώνουν κύτταρα, που εκφράζουν δείκτες απόπτωσης(226,232,233). Στις ανωτέρω περιπτώσεις κυττάρων παράλληλα με την αννεξίνη εκφράζονται και αντιαπόπτωτικοί παράγοντες (survivin, c-myc, cD1), οι οποίοι μετατοπίζουν την ισορροπία προς την επιβίωση και καθιστούν τα κύτταρα αυτά ανθεκτικά στην ιονίζουσα ακτινοβολία και τα χημειοθεραπευτικά. Η καταστολή της survivin με siRNA (knockdown) αναστρέφει το πλεονέκτημα επιβίωσης αυτών των κυττάρων(234-234).

Σε ορισμένες μελέτες έχει βρεθεί μεγαλύτερη έκφραση της survivin σε ασθενείς με RA σε σύγκριση με αυτούς με RAEB-2 ενώ σε άλλες η έκφραση υπερέχει σε ασθενείς με RAEB-2 και σε άλλες η έκφραση δεν διαφέρει στατιστικά στις διαφορές κατηγορίες MDS(227). Αυτό υποδηλοί την ετερογένεια των ασθενών, που περιλαμβάνονται στις μελέτες όσο και στις διαφορετικές μεθόδους που ακολουθήθηκαν.

Στην δική μας μελέτη βρέθηκε ότι τα CD34(+) κύτταρα των ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα υψηλού κινδύνου εκφράζουν(RNA transcripts) υψηλότερα επίπεδα survivin σε σχέση με τα αντίστοιχα κύτταρα των ασθενών με χαμηλού κινδύνου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Στα φυσιολογικά άτομα η έκφραση της survivin ήταν πολύ χαμηλή έως μη ανιχνεύσιμη. Αυτό αποτελεί ισχυρή ένδειξη, ότι η survivin εμπλέκεται στην επιβίωση και συσσώρευση των βλαστικών κυττάρων κατά την εξέλιξη των συνδρόμων αυτών σε οξεία λευχαιμία. Αυτό σημαίνει, ότι στα υψηλού κινδύνου MDS τα CD34+ κύτταρα αποκτούν πλεονέκτημα επιβίωσης συγκριτικά με τα CD34+ κύτταρα των χαμηλού κινδύνου MDS και τα φυσιολογικά CD34+ κύτταρα. Το γεγονός αυτό ερμηνεύει εν μέρει την συσσώρευση βλαστικών κυττάρων στα σύνδρομα αυτά κατά την εξέλιξη της νόσου, πράγμα το οποίο έχει περιγραφεί και από άλλους (227). Είναι δε γνωστό, ότι τα βλαστικά κύτταρα των MDS δεν χαρακτηρίζονται από ταχύ πολλαπλασιασμό συνήθως(228), πράγμα το οποίο σημαίνει, ότι δεν υπάρχει ίσως επίδραση της survivin στην μίτωση στα κύτταρα αυτά. Στην εργασία μας δεν μελετήθηκε η μιτωτική δραστηριότητα στα MDS CD34+. Επίσης τα επίπεδα της πρωτεΐνης survivin σε εκχύλισμα καλλιέργειών CD34+ κυττάρων μυελού των οστών όσο και ο αριθμός των αντιγράφων (RNA transcripts) στα υψηλού κινδύνου MDS ήταν σε υψηλότερα επίπεδα από ότι στα χαμηλού κινδύνου MDS και στα φυσιολογικά άτομα

Από την μελέτη των μικροσυστοιχιών της απόπτωσης προέκυψε, ότι τα γονίδια, που σχετίζονται με την απόπτωση εκφράζονται σε μεγαλύτερο βαθμό στα

χαμηλού κινδύνου MDS σε σχέση με τα υψηλού κινδύνου MDS. Η *survivin* είναι ένας από τους παράγοντες, που μπορεί να σχετίζεται με την αναστολή της απόπτωσης στα υψηλού κινδύνου MDS εφόσον και η έκφραση των κασπασών διαφοροποιείται στην κατηγορία αυτή, αλλά πιθανόν και άλλοι αναστολείς να εμπλέκονται.

Περαιτέρω μελέτες ίσως αποδείξουν, ότι η *survivin* είναι σημαντικός στόχος για την θεραπευτική αντιμετώπιση των συνδρόμων αυτών.

Η οδός ενεργοποίησης του NFκB έχει μελετηθεί σε πολλά νεοπλάσματα αιματολογικά και συμπαγή. Σε ορισμένα από αυτά παρατηρείται συμμετοχή της οδού αυτής στον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των νεοπλασματικών κυττάρων(210-213). Έτσι στο μυέλωμα και σε ορισμένα νεοπλάσματα του λεμφικού ιστού είναι θεμελιώδης για την επιβίωση των νεοπλασματικών κλώνων με αποτέλεσμα η αναστολή της οδού να οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο(230). Έχει περιγραφεί, ότι τα νεοπλασματικά προγονικά κύτταρα των MDS έχουν ανάγκη τον NF-kB για επιβίωση(230-231). Παρόλα αυτά η χρήση των αναστολέων του πρωτεασώματος δεν έχει αποδειχθεί κλινικά ωφέλιμη στους ασθενείς αυτούς. Αυτό σημαίνει, ότι ο ρόλος του πρωτεασώματος δεν είναι σημαντικός στην αναστολή της οδού ενεργοποίησης του NF-kB στους ασθενείς αυτούς.

Στην δική μας μελέτη τα γονίδια της οδού ενεργοποίησης του NF-kB δεν φαίνεται να υπερεκφράζονται στα κύτταρα των MDS. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με άλλες μελέτες(229) και πιθανότατα οφείλεται στην ετερογένεια της φυσιοπαθολογίας των συνδρόμων αυτών. Επίσης δεν βρέθηκε διαφορά στις διάφορες κατηγορίες MDS κατά FAB και IPSS.

Από την μελέτη των μικροσυστοιχιών της απόπτωσης προέκυψε, ότι τα γονίδια, που σχετίζονται με την απόπτωση εκφράζονται σε μεγαλύτερο βαθμό στα χαμηλού κινδύνου MDS σε σχέση με τα υψηλού κινδύνου MDS. Η *survivin* είναι ένας από τους παράγοντες, που μπορεί να σχετίζεται με την αναστολή της απόπτωσης στα υψηλού κινδύνου MDS εφόσον και η έκφραση των κασπασών διαφοροποιείται στην κατηγορία αυτή, αλλά πιθανόν και άλλοι αναστολείς να εμπλέκονται

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η *survivin* εκφράζεται στα MDS CD34+ κύτταρα με μεγαλύτερη έκφραση στα υψηλότερου κινδύνου MDS πράγμα που σημαίνει ότι η πρωτεΐνη αυτή συμμετέχει στην επιβίωση του νεοπλασματικού κλώνου και στην εξέλιξη της νόσου σε οξεία λευχαιμία. Η *survivin* αποτελεί πιθανό θεραπευτικό στόχο στην αντιμετώπιση των συνδρόμων αυτών.

2. Η απόπτωση των κυττάρων των MDS είναι αυξημένη στα χαμηλότερου κινδύνου MDS σε σύγκριση με τα υψηλότερου κινδύνου, όπως έχει περιγραφεί και παλαιότερα. Αυτό σε συνδυασμό με την υπερέκφραση της *survivin* ερμηνεύει την αυξημένη επιβίωση των κυττάρων στα υψηλού κινδύνου MDS και την συσσώρευση βλαστών. Αναστολείς της απόπτωσης μπορεί να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση των κυτταροπενιών στα πρώιμα στάδια των συνδρόμων αυτών.

3. Η οδός ενεργοποίησης του NF-κB δεν βρέθηκε να είναι περισσότερο δραστηριοποιημένη στην δική μας μελέτη σε καμία κατηγορία MDS συνδρόμων. Αυτό είναι σε αντίθεση με τα ευρήματα ορισμένων άλλων μελετών και πιθανόν οφείλεται στην ετερογένεια των συνδρόμων αυτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kurzrock R: Myelodysplastic Syndrome Overview. Sem Hematol 2002; 39: 18-25
2. Valent P, Horny HP: Minimal Diagnostic Criteria for Myelodysplastic Syndromes and Separation from ICUS and IDUS: Update and Open Questions. Eur J Clin Invest 2009; 39:548-53.
- 3 Silverman LR: Myelodysplastic syndrome. Hamilton, Canada: Decker; 2000.
4. Wintrobe MM: Blood, Pure and Eloquent; A Story of Discovering of People and Ideas. New York; McGraw-Hill; 1980.
5. Steensma DP: Historical perspectives on myelodysplastic syndromes..Leuk Res. 2012 Dec;36(12):1441-52.
6. Zhou J, Orazi A, Czader MB: Myelodysplastic syndromes. Semin Diagn Pathol. 2011 Nov; 28(4): 258-72.
- 7 . Starr D: Ethics. Revisiting a 1930s Scandal. AACR to Rename a Prize. Science 2003; 300:573-4.
8. Rosenthal ET: Rhoads Not Given; The Tainting of Cornelius P Rhoads Memorial Award. Oncol Times 2003; 25:19-20.
- 9 . Rhoads CP, Barker WH: Refractory Anemia: Analysis of 100 Cases. JAMA 1938; 110:794-96
10. Hamilton-Paterson JL: Preleukemic Anemia. Acta Hematol (Basel) 1949; 2:309-16.
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposals for the Classification of Myelodysplastic Syndromes. Br J Haematol 1982; 51:189-99.
12. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al: WHO Classification of Tumors of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. 3d Ed Lyon International Agency For Research in Cancer (IARC) Press; 2001.
- 13 . Onida F, Brand R, van Biezen A, Schaap M, von dem Borne PA, Maertens J, DW Beelen, Carreras E, Alessandrino EP, Volin L, Kuball JHE, Figuera A, Sierra J, Finke J, Kroger N, de Witte T, for the MDS subcommittee of the EBMT-CMWP: Impact of the International Prognostic Scoring System Cytogenetic Risk Groups on the Outcome of Patients with Primary Myelodysplastic Syndromes Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation from Human Leukocyte Antigen-Identical Siblings: A Retrospective Analysis of the European Society for Blood and Marrow Transplantation-Chronic Malignancies Working Party. Haematologica 2014; 99(10): 1582-1590.
14. Chevallier P. Sur la Terminologie des Leucoses et les Affections-Frontieres : le Odoleucoses. Sangre (Barc) 1942-1943; 15: 587-93.
15. Gunz FW, Hough RF: Acute Leukemia Over the Age of Fifty: A Study of Its Incidence and Natural History. Blood 1956; 11: 882-901.
16. Bjorkman SE: Chronic Refractory Anemia with Sideroblastic Bone Marrow: A Study of four Cases. Blood 1956; 11:250-259.
17. Cartwright GE, Deis A: Sideroblasts, siderocytes and sideroblastic anemia. Med 1975; 292: 185-93.

18. Dameshek W: Forword and a Proposal for Considering Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) as a Candidate Myeloproliferative Disorder. *Blood* 1969; 33:263-4.
- 19 . Dameshek W: Some spequations on myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951; 6:372-5.
20. Gilbert HS.: A Reappraisal of the "Myeloproliferative Disease" Concept. *Mt Sinai J Med* 1970; 37: 426-35.
21. Bessis M, Delpech G: Discovery of the red blood cell with notes on priorities and credits of discoveries, past, present and future. *Blood Cells* 1981; 7:447-80.
22. Malassez L-C. De la Numeration des Globules Rouges du Sang I. De la Richesse du Sang en en Globules Rouges dans les Differentes Parties de l'Arbre Circulatoire. Paris : Delahaye : 1873.
23. Neuman E. Uber die Bedeutung des Knochnmarkes fur die Blutbildung Ein Beitrag zur Entwicklungsgeschichchte der Blutkorperchen. *Arch Heilkund* 1869; 10:68-102.
24. Wintrobe MM. A simple a accurate Haematocrit. *J Lab Clin Med* 1929; 15:287-9.
25. Wintrobe MM. Haemoglobin standards in normal men *Proc Soc Exp Biol Med*1929; 26: 848-51.
26. Hoffbrand VA, Catovsky D, Tuddenham EGD: The Myelodysplastic Syndromes. *Postgraduate Haematology* 5th Ed 2005; pp: 662-680. Blackwell Publishing Ltd 9600 Garsington Rd, Oxford OX4 2DQ,UK
27. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A: Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how to treat. *Am J Hematol*2016; 91(1):76-89.
28. Bellos F, Kery W: Flow cytometry in the diagnosis of myelodysplastic syndromes and the value of myeloid nuclear differentiation antigen. *Cytometry B Clin Cytom* 2017 May; 92(3):200-206
29. Anna Aalbers et al: Bone marrow immunophenotyping by flow cytometry in refractory cytopenia of childhood. *Haematologica* 2015(Mar); 100(3): 315-323.
30. Ru Y, dong S, et al: Activation of monocyte derived cells in the bone marrow of myelodysplastic syndromes. *Ultrastruct Pathol* 2014; 38(4):856-60.
31. Bennet JM, Catovsky D, Danil MT et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-99.
32. Bennett JM, Catovsky D, Daniell MT, et al: Proposals for the classificatrin of accute leukemias. French-American-British Cooperative Group. *Br J Haematol* 1976; 33:451-8.
33. Jaffe ES, Harrison NL, Stein H et al: WHO Classification of tumors of Haematopoietic origin and lymphoid tissues. 3d Ed Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press: 2001.
34. Greenberg P, Anderson J, deWitte T, et al: Problematic WHO Classification of Myelodysplastic Syndromes. Members of the International MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3447-52.
35. Nosslinger T, Reisner R, Koller E, et al: Myelodysplastic Syndromes from French-American-British to World Health organization: Comparison of Classifications on 431 unselected patients from a single Institution. *Blood* 2001; 98:2935-41.

36. Vardiman JW, Harris NL, Bruning RD: The WHO Classification of the Myeloid Neoplasms. *Blood* 2002; 100:2292-302.
37. Hasle H, Niemeyer CM, Cheshels JM, et al: a pediatric Approach to the WHO Classification of Myelodysplastic and Myeloproliferative Diseases. *Leukemia* 2003; 17:277-82.
38. Swerdlow SH, Caupo E, Harris NL, et al: WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Ed Lyon IARC. Press 2008.
39. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al: Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J clin ONCOL* 2007; 25: 3503-10.
40. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al: Clinical relevance of Bone Marrow Fibrosis and CD34 (+) Cell Clusters in Primary Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 754-62.
41. Malcovati L, Della Porta MG, Strup C et al : Impact of the Degree of anemia on the outcome of patients with Myelodysplastic Syndrome and its Integration into the WHO Classification based Prognostic Scoring System(WPSS). *Haematologica* 2011; 96: 1433-40.
42. Dameshek W Baldini M: Di Gulielmo Syndrome. *Blood* 1958; 13:192-4.
43. Fisher WB, Armentrout SA, Weisman JrR et al: preleukemia. A Myelodysplastic Syndrome Often terminating in Acute Leukemia. *Arc Iner Med* 1973; 132:226-32.
44. Tsuruda K, Hasegawa H, Fuchigami M, Uno N, Morinaga Y, Miyazaki Y, Yanagihara K [Classification and clinical findings of myelodysplastic syndromes]. *Rinsho Byori*. 2014 Apr;62(4):359-68.
45. Mittelman M, Oster HS, Hoffman M, Neumann D.: The lower Risk MDS Patient at Risk of Rapid Progression. *Leuk Res* 2010; 34(12); 1551-5.
46. Kuendgen A: The Difficulty to Define Progression Patterns in Patients with Early Stage Myelodysplastic Syndromes and Deletion 5q-; New Prognostic Markers are Needed. *Leuk Res* 2014; 38(3): 287-8.
47. Dinmohamed AG, Visser O, van Norden Y, Huijgens PC, Sonneveld P, van der Loosdrecht AA, Jongen-Lavrencic M: Trends in Incidence, Initial Treatment and Survival of Myelodysplastic Syndromes: a population-Based Study of 5144 patients Diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010. *Eur J Cancer* 2014; 50(5): 1004-12
48. Donelli A, Ghiordino C, Panissidi T, Roncaglia R, Torelli G: Might Arsenic Trioxide be Usefull in the Treatment of Advanced Myelodysplastic Syndromes? *Haematologica* 2000; 85: 1002-3.
49. List AE, Schiller GI, Mason I, et al: Trisenox in Patients With Myelodysplastic Syndromes; Preliminary Findings in a phase II Clinical Study. *Blood* 2003; 102:423.
50. Raza A, Lisak LA, Tahir S et al: Trilineage Response to Arsenic Trioxide and Thalidomide in Patients with Myelodysplastic syndromes, Particularly Those with Inv (3)(q21q26.2). *Blood* 2002; 100:795.
51. Greenberg P, Cox C, LeBeau M, Fenaux P, Morel P, Sanz P, Sanz M, Vallespi T, Hamplin T, Oscier D, Ohgashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennet J: International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 1997; 89(6): 2079-2086.

52. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Van Lint MT, Falda M, Onida F, et al: . WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2008; 112(3): 895–902
53. Mittelman M, Oster HS, Hoffman M, Neumann D: The lower risk MDS patient at risk of rapid progression. *Leuk Res* 2010; 34(12): 1551-5.
54. Kantarjian Hagop, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Bennett JM, List A, Fenaux P, Sanz G, Issa J-P, Freidreich E, Garcia-Manero G: Proposal for a New Risk Model in Myelodysplastic Syndrome That Accounts for Events Not Concidered in the Original International Prognostic Scoring System. *Cancer* 2008; 113(6): 1351-1361
55. Garcia-Manero G, Shan J, et al: A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008; 22: 538-43.
56. Kantagjan H, O'Brien s, ravandi F, et al: Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Index Scoring System. *Cancer* 2008; 113: 1351-61.
57. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, et al: Coalesced Multicentric Analysis of 2351 patients with Myelodysplastic Syndromes Indicates an Underestimation of Poor Risk Cytogenetics of Myelodysplastic Syndromes in the International Prognostic Scoring System. *J Clin Oncol* 2011; 29:1963-70.
58. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al: Association of Comorbidities with Overall survival in Myelodysplastic Syndrome: Development of a prognostic Model. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2240-6.
59. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al: Revised International Prognosti Scoring System (IPSS-R) for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2012.
60. Reis-Alves SC, Traina F, Harada G, Campos PM, Saad ST, Metze K, Lorand-Metze I,: Immunophenotyping in Myelodysplastic Syndromes Can Add prognostic Information to Well-Established and New Clinical Scores. *PloS One* 2013; 8(12): e81048
61. Oscier DG, Killick SB: The Myelodysplastic Syndromes. In *Postgraduate Haematology*, Blackwell Publishing, 5th Ed 2005; pp: 662-679.
62. Ogata K: Myelodysplastic syndromes: recent progress in diagnosis and understanding of their pathophysiology.. *J Nippon Med Sch*. 2006 Dec; 73(6): 300-7. Review.PMID: 17220579
63. Newburger PE: Disorders of neutrophil number and function. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:104-10. Review.PMID: 17124047.
64. List AF, Vardiman J, Issa JP, DeWitte TM: Myelodysplastic syndromes.. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:297-317. Review.
65. Barrett J, Sauntharajah Y, Moldrem J: Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia: distinct entities or disease linked by a common pathophysiology. *Sem Hematol* 2002; 37:15-29.
66. Killick SB, Mufti G, Canavagh JD, et al: A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with low-risk myelodysplasia. *Br J Haematol* 2003; 120:679-84.
67. Kim SY, Le-Rademacher J, Antin JH, Anderlini P, Avas M, Battiwalla M, Carreras J, Kutzberg J, Nakamura R, Eapen M, Deeg HJ: Myelodysplastic Syndrome Evolving from Aplastic Anemia Treated

with Immunosuppressive Therapy: Efficacy of hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Hematologica* 2014(Dec); 99(12):1868-75

68. Youssef SR, Ismail MM, Abd Al Wahed E, Al Dessoky H.: Growth Advantage of CD34+ Cells in Trisomy 8 High-Risk Myelodysplastic syndrome Despite Enhanced Apoptotic Signals. *East Mediterr Health J* 2012; 18(10): 1065-71.

69. Sloand EM, Pfannes L, Chen G, Shah S, Solomou EE, Barret J, Young NS. : CD34+ Cells from Patients with Trisomy 8 Myelodysplastic Syndrome (MDS) Express Early Apoptotic Markers but Avoid Programmed Cell Death by Up-Regulation of Antiapoptotic Proteins. *Blood* 2007; 109(6): 2399-405.

70. Dertinger SD, Heflich RH: In vivo assessment of Pig-a gene mutation-recent developments and assay validation..*Environ Mol Mutagen*. 2011 Dec; 52(9): 681-4.

71. Hill A, Richards SJ, Hillmen P: Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria..*Br J Haematol*. 2007 May; 137(3): 181-92.

72. Rowe JM: Myelodysplastic syndromes: aetiology, natural history, current and future therapies. *Clin Haematol* 2004; 17: 535-661.

73. M V Blagosklonny: The dilemma of apoptosis in myelodysplasia and leukemia: a new promise of therapeutic intervention? Medicine Branch, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, MD, USA. December 2000, Volume 14, Number 12, Pages 2017-2018

74. Gianelli U, Fascchiolla NS, Cortelezzi A, Pellegrini C, Savi F, Moro A, Grimoldi MG, Deliliers GL, Coggi G, Bosari S: Survivin Expression in low-Risk and High-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Ann Hematol* 2007; 86(3): 185-9.

75. Invernizzi R, Travaglino E, Lungi M, Klersy C, Bernasconi P, Cazzola M, Ascarì E: Survivin Expression in acute Leukemias and Myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(11): 2299-37.

76. Yoshida A, Zokumasu K, Wano Y, Yamauchi T, Imamura S, Takagi K, Kishi S, Urasaki Y, Tohyama K, Ueda T.: Marked Upregulation of Survivin and Aurora-B Kinase is associated with Disease Progression in the Myelodysplastic Syndromes. *Haematologica* 2012; 97(9): 1372-9.

77. Helström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G et al: A validated decision model for treating Anemia of Myelodysplastic syndrome with erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor; significant effect on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120:1037-46.

78. Shi M, Xiao R, Woda BA, Yu H: Five Important Advances in Hematopathology..*Arch Pathol Lab Med*. 2014 Mar; 138(3): 410-9.

79. Starczynowski DT, Vercauteren S, Telenius A, et al: High Resolution Whole genome tiling path arrayCGH analysis of CD34+ cells from patients with low-risk Myelodysplastic syndromes reveals cryptic copy number alterations and predicts overall and leukemia-free survival. *Blood* 2008; 112(8): 3412-3424.

80. Slovak ML, Smith DD, Bedel V, et al: Assessing karyotype precision by microarray-based comparative genomic hybridization in the myelodysplastic/myeloproliferative syndromes. *Mol Cytogenet* 2010; 3:23.

81. Vercauteren SM, Sung S, Starczynowski DT, et al: Array comparative genomic hybridization of peripheral blood granulocytes of patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Clin Pathol* 2010; 134(1): 119-126.

82. O'Keefe CL, Tiu R, Gondek LP, et al: High-resolution genomic arrays facilitate detection of novel cryptic chromosomal lesions in myelodysplastic syndromes. *Exp Hematol* 2007; 35(2): 240-251.
83. Gondek LP, Tiu R, O'Keefe CL, Sekerers MA, Theil KS, Maciejewski JP,: Chromosomal Lesions and uniparental disomy detected by SNP array in MDS, MDS/MPD and MDS-derived AML. *Blood* 2008; 111(3): 1534-1542.
84. Ahmad A, Iqbal MA,: Significance of genome-wide analysis of copy number alterations and UPD in myelodysplastic syndromes using combined CGH-SNP Arrays. *Curr Med Chem* 2012; 19(22): 3739-3747.
85. Fathi AT, Abdel-Wahab O: Mutations in epigenetic modifiers in myeloid malignancies and the prospect of novel epigenetic-targeted therapy..*Adv Hematol.* 2012; 2012:469592. doi: 10.1155/2012/469592. Epub 2011 Jun 26.PMID: 21811504
86. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, et al: Clinical –Cytogenetic associations in 306 patients with therapy related myelodysplasia and myeloid leukemia; the University of Chicago series. *Blood* 2003; 102: 43-52.
87. Bellagatti A, Esoof N, Watkins F, et al: Gene Expression Profiling in the Myelodysplastic Syndromes Using cDNA Microarray Profiling. *Br J Haematol* 2004; 125: 576-583.
88. Kolquist KA, Schultz RA, Furrow A, et al: Microarray-based comparative genomic hybridization of cancer targets reveals novel, recurrent genetic aberrations in the myelodysplastic syndromes. *Cancer Genet* 2011; 204(11): 603-628.
89. Sanada M, Ogawa S: Genome-wide analysis of myelodysplastic syndromes. *Curr Pharm Des* 2012; 18(22): 3163-3169.
90. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al: Clinical affect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011; 363(26): 2496-2506.
91. Steensa DP, Gibbons RJ, Mesa RA, Tefferi A, Higgs DR: Somatic mutations in RUNX1/CBFA2/AML1 are common in high-risk myelodysplastic syndrome, but not in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol* 2005; 74(1): 47-53.
92. Chen CY, Lin LI, Tang JL, et al: RUNX1 gene mutation in primary myelodysplastic syndrome-the mutation can be detected early at diagnosis or acquired during disease progression and is associated with poor outcome. *Br j Haematol* 2007; 139(3): 405-414.
93. Paquette RL, Landaw EM, Pierre RV, et al: N-ras Mutations are associated with poor prognosis and increased risk of leukemia in myelodysplastic syndrome. *Blood* 1993; 82(2): 590-599.
94. Kao HW, Sanada M, Liang DC, et al: A high occurrence of acquisition and/or expansion of C-CBL mutant clones in the progression of high-risk myelodysplastic syndrome to accute leukemia. *Neoplasia* 2011; 13(11): 1035-1042.
95. Barresi V, Palumbo GA, Musso N, et al: Clonal selection of 11q CN-LOH and CBL gene mutation in a serially studied patient during MDS progression to AML. *Leuk Res* 2010; 34(11): 1539-1542.
96. Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Cheok M, et al: TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes (MDSs) *Blood* 2009; 114(15): 3285-3291.

97. Smith AE, Mohamedali AM, Kulasekararaj A, et al: Next generation sequencing of the TET2 gene in 355 MDS and CMML patients reveals low-abundance mutant clones with early origins, but indicates no definite prognostic value. *Blood* 2010; 116(19): 3923-3932.
98. Thol F, Winschel C, Ludeking A, et al: Rare occurrence of DNMT3A mutations in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2011; 96(12): 1870-1873.
99. Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Adélaide J, et al: Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Br J Haematol* 2009; 145(6): 788-800.
100. Thol F, Friezen I, Damm F, et al: Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011; 29(18): 2499-2506.
101. McDevitt MA, et al: Clinical applications of epigenetic markers and epigenetic profiling in myeloid malignancies. *Sem Oncol* 2012;39(1):109-122.
102. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al: Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *Neng J Med* 2009; 361(11): 1058-1066.
103. Abbas S, Lugthart FG, Kavelaars FG, et al: Acquired mutations in the genes encoding IDH1 and IDH2 both are recurrent aberrations in the acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Blood* 2010; 116(12):2122-2126.
104. Boisel N, Nibourel O, Renneville, et al: Prognostic impact of isocitrate dehydrogenase enzyme isoforms 1 and 2 mutations in acute myeloid leukemia : a study by acute leukemia French association group. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3717-3723.
105. Mercucci G, Maharry K, Wu YZ, et al: IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2010; 28(14):
106. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al: IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication *J Clin Oncol* 2010; 28(22):3636-3643.
107. Schnittger S, Haferlach C, Ulke M, Alperman T, Kern W, Haferlach T: IDH1 mutations are detected in 6.6% of 1414 AML patients and are associated with intermediate risk karyotype and unfavorable prognosis in adults younger than 60 years and unmutated NPM1 status. *Blood* 2010; 116(25):5486-5496.
108. Ward PS, Patel J, Wise DR, et al: The common feature of leukemia associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting α -ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer cells* 2010; 17(3):225-234.
109. Gross S, Cairns A, Minden MD, et al: Cancer associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations. *J Exp med* 2010; 207(2): 339-344.
110. Kolker S, Pawlak V, Alhemeyer B, et al: NMDA receptor activation and respiratory chain complex V inhibition contribute to neurodegeneration in D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Neuroscience* 2002; 16(1):21-28.
111. Latini A, Scussiato K, Rosa RB, et al: D-2-hydroxyglutaric acid induces oxidative stress in cerebral cortex of young rats *E J Neurosciences* 2003; 17(10): 2017-2022.

112. Reitman ZJ, Yan H: Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism
113. Frezza C, Tennant DA, Gotlieb E: IDH1 mutations in Gliomas: when an enzyme loses its grip. *Cancer Cell* 2010; 17(1): 7-9.
114. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al: Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 2010; 18(6): 553-567.
115. Ito S, D'Alessio AC, Taranova OV, Hong K, Sowers LC, Zhang Y: Role of TET proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification. *Nature* 2010; 466(7310): 1129-1133.
116. Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, et al: Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science* 2009; 324(5929): 930-935.
117. Xu W, Yang H, Liu Y et al: Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell* 2011; 19(1):17-30.
118. Wang Y, Wysocka J, Sayegh J, et al: Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethyl elimination. *Science* 2004; 306(5694):229-283.
119. Shi Y, Lan F, Matson C, et al: Histone demethylation mediated by nuclear lysine oxidase homolog LSD1. *Cell* 2004; 119(7): 941-953.
120. Klose RJ, Yamane K, Bae Y et al: The transcriptional repressor JHDM3A demethylates trimethyl histone H3 lysine 9 and lysine 36. *Nature* 2006; 442(7100): 312-316.
121. Yamane K, Toumazou C, Tsukada YI, et al: JHDM 2A, a JmjC-containing H3K9 demethylase, facilitates transcription activation by androgen receptor. *Cell* 2006; 125(3): 483-495.
122. Seward DJ, Cubberly G, Kim S, et al: Demethylation of trimethylated Histone H3L in vivo by JARID1 JmjC proteins. *Nature Structural and Molecular Biology* 2007; 14(3): 240-242.
123. Anger K, Cloos PAC, Christensen J, et al: UTX and JMJD3 are histone H3K27 demethylases involved in HOX gene regulation and development. *Nature* 2007; 449(7163): 731-734.
124. Chang B, Chen Y, Zhao Y, Bruick RK: JMJD6 is a histone arginine demethylase. *Science* 2007; 318(5849): 444-447.
125. Green CL, Evans CM, Hills RK, Burnett AK, Linch DC, Gale RE: The prognostic significance of IDH1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia is dependent on FLT3/ITD status. *Blood* 2010; 116(9): 2779-2782.
126. Caramazza D, Lasho T, Finke et al: IDH mutations and trisomy 8 in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116: Abstract 4009.
127. Delhommeau F, Dupont S, Valle VD et al: mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Eng J Med* 2009; 360(22): 2289-2301.
128. Tefferi A, Pardanani A, Lim H et al: TET2 mutations and their clinical correlates in Polycythemia Vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia*; 23(5): 905-911.

129. Abdel-Wahab O, Manshouri T, Patel J et al: Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemias. *Cancer Res* 2010; 70(2): 447-452.
130. Ko M, Huang Y, Jankowska M et al: Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA methylation in myeloid cancers with mutant TET2. *Nature* 2010; 468(7325): 839-843.
131. Gaidzik V, Schlenk RF, Paschka et al: TET2 mutations in acute myeloid leukemia: Results on 783 patients treated within the AML HD98A study of the AML Study Group (AML SG). *Blood* 2010; 116
132. Metzeler KH, Mahary K, Randmacher et al: TET2 mutations improve the new European LeukemiaNET risk classification of acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2011; 29(10): 1373-1381.
133. Ley TJ, Ding L, Walter MJ et al: DNMT3A mutations in acute leukemia. *N Engl J Med* 2010; 363(25): 2424-2433
134. Yamashita Y, Yuan J, Suetake I et al.: Array-Based Genomic Resequencing of Human Leukemia. *Oncogene* 2010; 29(25): 3723-3731.
135. Yan XJ, Xu J, Gu ZH, et al: Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia. *Nat Genet* 2011; 43(4): 309-315.
136. Walter MJ, Ding L, Shen et al: recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2011; 25(7): 1153-58
137. Abdel-Wahab O, Pardanani A, Rampal R, Lascho TL, Levine RL, Tefferi A: DNMT3A mutational analysis in primary myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and advanced phases of myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol* 2010; 28(22): 3636-3643.
138. Kokouva M, Koureas M, Dardiotis E, Almpantidou P, Kalogeraki A, Kyriakou D, Hadjigeorgiou GM, Hadgichristodoulou C: Relationship Between the Paraoxonase 1 (PON1) M55L and Q192R Polymorphisms and Lymphohaematopoietic Cancers in a greek Agricultural Population. *Toxicology* 2013; 307: 12-6.
139. Abdel-Wahab O, Pardanani A, Patel J et al: Concomitant analysis of EZH2 and ASXL1 mutations in myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2011; 25(7): 1200-2.
140. Ernst T, Chase AJ, Score J et al: Inactivating mutations of histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet* 2010; 42(8): 722-726.
141. 6/71. Nikoloski G, Langemeijer SMC, Kuiper RP et al: Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2010; 42(8): 665-667
142. Vire E, Brenner C, Deplus R et al: The polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation. *Nature* 2006; 439(7078): 871-874.
143. Cremers EM1, Alhan C1, Westers TM1, Ossenkoppele GJ1, van de Loosdrecht AA2 : Immunophenotyping for diagnosis and prognosis in MDS: ready for general application? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015 Mar; 28(1): 14-21.

144. Invernizzi R, Travaglino E, Benatti L, Malcovati L, DellaPorta M, Cazzola M, Ascari E.: Survivin Expression, Apoptosis and Proliferation in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Eur J Haematol* 2006; 76(6): 494-501.
145. Adida C, Recher C, Raffoux E, Daniel M-T, Taksin A-L, Rousselot P, Sigaux F, Degos L, Altieri DC, Dombret H: Expression and Prognostic Significance of Survivin in de Novo acute Myeloid Leukemia. *Br J Haematol* 2000; 111: 196-203.
146. Xu F, Liu L, Chang CK, He Q, Wu LY, Zhang Z, Shi WH, Guo J, Zhu Y, Zhao YS, Gu SC, Fei CM, Li X.: Genomic loss of EZH2 leads to epigenetic modifications and overexpression of the HOX gene clusters in myelodysplastic syndrome. *Oncotarget*. 2016 Feb 16; 7(7):8119-30
147. Gidaro A, Deliliers GL, Gallipoli P, Arquati M, Wu MA, Castelli R : Laboratory and clinical risk assessment to treat myelodysplastic syndromes. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Sep 1; 54(9):1411-26.
148. Cremers EM1, Alhan C1, Westers TM1, Ossenkoppele GJ1, van de Loosdrecht AA2: Immunophenotyping for diagnosis and prognosis in MDS: ready for general application? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015 Mar;28(1):14-21. doi: 10.1016/j.beha.2014.11.003. Epub 2014 Nov 11.
149. Uyanik MS, Demir AM, Kurt I, Maden M, Oz Puyan F, Gurkan H, Umit EG, Pamuk GE: Could the mosaic pattern of chromosomal abnormality predict overall survival of patients with myelodysplastic syndrome? *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2016 Jan 16. pii: S1658-3876(16)00004-2.
150. Ali SF, Sonu RJ, Dwyre DM, Jonas BA, Rashidi HH. Translocation (6;15)(q12;q15): A Novel Mutation in a Patient with Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome. *Case Rep Hematol*. 2015; 2015:318545.
151. Subari S, Baidoun F, Hreh M, Patnaik M, Hashmi S, Elliott M, Hogan W, Litzow M, Al-Kali A.: Prior hypomethylating agent use lacks impact on clinical outcome in patients with secondary acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndromes treated with standard induction chemotherapy. *Int J Hematol*. 2016 Apr; 103(4):409-15.
152. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N : Cutaneous manifestations of patients with relapsing polychondritis: an association with extracutaneous complications. *Clin Rheumatol*. 2016 Mar; 35(3): 781-3.
153. Gyan E, Andrieu V, Sanna A, Caille A, Schemenau J, Sudaka I, Siguret V, Malet M, Park S, Bordessoule D, Mairesse J, Gelsi-Boyer V, Cheze S, Beyne-Rauzy O, Sébert M, Sapena R, Zerazhi H, Legros L, Guerci-Bresler A, Amé SN, Germing U, Santini V, Salvi F, Gioia D, Lunghi M, Dreyfus F, Fenaux P; Groupe Francophone des Myélodysplasies, Fondazione Italiana per le Sindromi Mielodisplastiche (FISMonlus), and Düsseldorf MDS Registry. Myelodysplastic syndromes with single neutropenia or thrombocytopenia are rarely refractory cytopenias with unilineage dysplasia by World Health Organization 2008 criteria and have favourable prognosis. *Br J Haematol*. 2016 ; 175(5):975-979.
154. Vibor M, Inga MR, Ana PP, Bulychева E, Slobodanka KO: The role of microRNA in myelodysplastic syndromes: beyond DNA methylation and histone modification. *Eur J Haematol*. 2016; 96(6):553-63.
155. Garcia-Manero G: Progress in myelodysplastic syndromes.. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9 Suppl 3:S286-92. doi: 10.3816/CLM.2009.s.025. Review. PMID: 19778854.

156. Bejar R, Steensma DP.: Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2014 Oct 30;124(18):2793-803.
157. Bryan J, Jabbour E, Prescott H, Garcia-Manero G, Issa JP, Kantarjian H.: Current and future management options for myelodysplastic syndromes. *Drugs*. 2010 Jul 30;70(11):1381-94.
158. Greenberg PI, Sun Z, Miller KB et al: Treatment of myelodysplastic syndromes patients with erythropoietin with or without G-CSF: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology . Group. *Blood* 2009; 114: 2393-2400.
159. Chabannon C, Molina L, Pegurrie-Bandelier B, et al: A review of 76 patients with myelodysplastic syndromes treated with danazol. *Cancer* 1994; 73:3073-3080.
160. Letendre I, Levitt R, Pierre RV, et al: Myelodysplastic syndrome treatment with danazol and cis-retinoic acid. *Am J Hematol* 1995; 48: 233-236.
161. Young NS, Calado RT, Scheinberg P: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108:2509-2519
162. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P: Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:2505-2511.
163. Aalbers AM, van der Velden VHYoshimi A, et al: The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood; a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia* 2014; 28: 189-192.
164. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al: Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome; a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporin with best supportive care-SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011; 29:303-309.
165. Kronke J, Fink FC, Hollenbach PW: Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1alpha in del(5q) MDS. *Nature* 2015; 523: 183-188.
166. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005; 352: 549-557.
167. List a, Dewald G, Bennett J et al: lenalidomide in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006; 355: 1456-1465.
168. Giagounidis A, Mufti GI Fenaux P, et al: Results of a randomized double blind study of romiplostin versus placebo in patients with low/Int-1 risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer* 2014; 120:1838-1846.
169. Müller AM, Florek M.: 5-Azacytidine/5-Azacitidine. *Recent Results Cancer Res*. 2014;201:299-324.
170. Musolino C, Sant'antonio E, Penna G, Alonci A, Russo S, Granata A, Allegra A : Epigenetic therapy in myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. 2010 Jun;84(6):463-73.
171. Stauder R, Wimazal F, Nösslinger T, Krieger O, Sperr WR, Sill H, Pfeilstöcker M, Valent P.: Individualized management and therapy of myelodysplastic syndromes]. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(17-18):523-37.

172. Komrokji RS, Garcia-Manero G, Ades L, et al: An open-label, phase 2 dose defining study of sotatercept (ACE-011) in patients with low or intermediate-1 (Int-1) risk myelodysplastic syndromes (MDS) or non-proliferative chronic myelomonocytic leukemia(CMML) and anemia requiring transfusion. *Blood* 2014; 124: 3251.
173. 300/76. Platzbecker U, Germing U, Giagounidis A et al: ACE-536 increases hemoglobin and reduces transfusion burden in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes(MDS): preliminary results from a phase 2 study. *Blood* 2014; 124:411.
174. Zhao X1, Tian X2, Kajigaya S1, Cantilena CR1, Strickland S3, Savani BN3, Mohan S3, Feng X1, Keyvanfar K1, Dunavin N1, Townsley DM1, Dumitriu B1, Battiwalla M1, Rezvani K4, Young NS1, Barrett AJ1, Ito S5. Epigenetic landscape of the TERT promoter: a potential biomarker for high risk AML/MDS. *Br J Haematol.* 2016 Nov;175(3):427-439. doi: 10.1111/bjh.14244. Epub 2016 Jul 19.
175. Neukirchen J, Fox F, Kudgen A, et al: Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy a matched pair analysis of 188 patients from Dusseldorf MDS registry. *Leuk Res* 2012; 36:1067-1070.
176. Leitch HA: Optimizing therapy for iron overload in the myelodysplastic syndromes: recent developments..*Drugs.* 2011 Jan 22;71(2):155-77.
177. Natalie Oliva E, Santini V, Gini Z: Efficacy and safety of eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: interim analysis of the prospective randomized single-blind, placebo-controlled trial (EqoL-MDS). *Blood*2012; 120:abstract 923)
178. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, et al: Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3376-3382.
179. Platzbecker U, Mufti G.: Allogeneic stem cell transplantation in MDS: how? When? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013 Dec;26(4):421-9.
180. Cutler CS, Greenberg P, et al: A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: a delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004; 104: 579-585.
181. Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al: Role of induced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2662-2670.
182. Saber W, Le Rademacher J, Sekeres M, Logan B, Lewis M, Mendizabal A, Leifer E, Appelbaum FR, Horowitz MM, Nakamura R, Cutler CS. Multicenter biologic assignment trial comparing reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplant to hypomethylating therapy or best supportive care in patients aged 50 to 75 with intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndrome: blood and marrow transplant clinical trials network #1102 study rationale, design, and methods. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Oct;20(10):1566-72.
183. Adida C, Recher C, Raffoux E, Daniel M-T, Taksin A-L, Rousselot P, Sigaux F, Degos L, Altieri DC, Dombret H: Expression and Prognostic Significance of Survivin in de Novo acute Myeloid Leukemia. *Br J Haematol* 2000; 111: 196-203.
183. .Ambrosini G, Adida C, Altieri DC: A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3(8): 917-21.
184. Adida C, Crotty PL, McGrath J, Berrebi D, Diebold J, Altieri DC: Developmentally regulated expression of the novel cancer anti-apoptosis gene survivin in human and mouse differentiation. *Am J Pathol.* 1998 Jan;152(1):43-9.

185. Velculescu VE : .Essay: Amersham Pharmacia Biotech & Science prize. Tantalizing transcriptomes--SAGE and its use in global gene expression analysis. *Science*. 1999 Nov 19;286(5444):1491-2. Erratum in: *Science* 1999 Dec 10;286(5447):2085.
186. Velculescu VE, Madden SL, Zhang L, Lash AE, Yu J, Rago C, Lal A, Wang CJ, Beaudry GA, Ciriello KM, Cook BP, Dufault MR, Ferguson AT, Gao Y, He TC, Hermeking H, Hiraldo SK, Hwang PM, Lopez MA, Luderer HF, Mathews B, Petroziello JM, Polyak K, Zawel L, Kinzler KW, et al: Analysis of human transcriptomes. *Nat Genet*. 1999 Dec;23(4):387-8.
187. Li E, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, Tongin S, Marchisio PC, Altieri DC: Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature* 1998; 396:580-584.
188. Skoufias DA, Mollinari C, Lacroix FB, Margolis RL: Human Survivin is a Kinetochore-Associated Passenger Protein. *J Cell Biol* 2000; 151(7): 1575-82.
189. Li E, Ackerman EJ, Bennett CE, Rothernell AL, Plescia J, Tognin S, Villa A, Marchisio PC, Altieri DC: Pleiotropic cell-devison defects and apoptosis induced by interference with survivin function. *Nature Cell Biol* 1999; 1:461-466.
190. Athanasoula KCh, Gogas H, Polonifi K, Vaiopoulos AG, Polyzos A, Matzourani M.: Survivin Beyond Physiology: Orchestration of Multistep Carcinogenesis and Therapeutic Potentials. *Cancer Lett* 2014; 347(2):175-82.
191. Fukuda S, Foster R, Porter S Pelus LM: The Antiapoptotic Protein Survivin is Associated With Cell Cycle Entry of Normal Cord blood CD34+ Cells and Modulate Cell Cycle and Proliferation of Mouse Hematopoietic Progenitor Cells. *Blood* 2002; 100(7): 2463-2471.
192. Jiao XL, Chen ZX, Cen JN, He J, Qiu QC, Liu DD, Chen WM.: Expression of Human Telomerase Reverse Transcriptase and Survivin Gene in Patients with Myelodysplastic Syndrome. *Zhongguo Shi Yan Xue Za Zhi* 2008; 16(2): 294-8. 101.1. Fukuda S, Pelus LM: Survivin, a cancer target with an emerging role in normal tissues. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 1087.
193. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, Germing U, List A, MacBeth KJ: Lenalidomide as a disease-modifying agent in patients with del(5q) myelodysplastic syndromes: linking mechanism of action to clinical outcomes. *Ann Hematol*. 2014 Jan;93(1):1-11.
194. Huang J, Lyu H, Wang J, Liu B: MicroRNA Regulation and Therapeutic Targeting of Survivin in Cancer. *Am J Cancer Res* 2014; 5(1): 20-31.
195. Xiao M, Li W: Recent advances on Small-Molecule Survivin Inhibitors. *Curr Med Chem* 2015; PMID: 25613234.
196. Chen S, Wang Y, An L, Fei ZT, Li T.: The Diagnostic Value of Survivin in Malignant Pleural Effusion: A Meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2015; 441: 142-147.
197. Singh N, Krishnakumar S, Kanwar RK, Cheung CH, Kanwar JR: Clinical Aspects for Survivin: A Crucial Molecule for Targeting Drug-Resistant Cancers. *Drug Disc Today* 2015; 20: 578-587.
198. Khan S, Bennit HF, Wall NR: The emerging role of Exosomes in Survivin Secretion. *Histol Histopathol* 2015; 30(1): 43-50.
199. Boidot R, Vegran F, Lizard-Nacol S.: Transcriptional Regulation of the Survivin Gene. *Mol Biol Rep* 2014; 41(1): 233-40.

200. Tsubaki M, Takeda T, Ogawa N, Sakamoto K, Shimaoka H, Fujita A, Itoh T, Imano M, Ishizaka T, Satou T, Nishida S.: Overexpression of Survivin via Activation of ERK1/2, Akt, and NF- κ B Plays a Central Role in Vincristin Resistance in Multiple Myeloma Cells. *Leuk Res* 2015; 39(4): 445-52.
201. Tsubaki M, Komai M, Itoh T, Imano M, Sakamoto K, Shimaoka H, Takeda T, Ogawa N, Mashimo K, Fujiwara D, Mukai J, Sakaguchi K, Satou T, Nishida S.: By Inhibiting Src, Verapamil and Dasatinib Overcome Multidrug Resistance via Increased Expression of Bim and Decreased Expression of MRD1 and Survivin in Human Multidrug-Resistant Myeloma Cells. *Leuk Res* 2014; 38(1): 121-30.
202. Gianelli U, Frasciolla NS, Cortelezzi A, Pellegrini C, Savi F, Moro A, Grimoldi MG, Deliliers GL, Coggi G, Bosari S.: Survivin Expression in Low-Risk and High-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Ann Haematol* 2007; 86(3): 185-9.
203. Sun H, Ma J, Sun L, Liu LX, Zhao LM. : Expression of Survivin, BCL-2 and VEGF in Patients with Myelodysplastic Syndrome and Their Relationship. *Zhongguo Shi Yan Xue Za Zhi* 2006; 14(2): 271-5.
204. Bao HY, Cai Z. : Expression of Survivin mRNA in HHT-Induced Cell Apoptosis of Hematological Malignancy Cell Lines. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 35(2) 204-8.
205. Cai Z, Bao HY, Lin MF.: Correlation Between Survivin mRNA Expression and Homoharringtonine Induced Apoptosis of Malignant Hematopoietic Cells. *Chin Med J* 2005; 118(7): 548-54.
206. Gore SD: Inhibitors of Signalling in Myelodysplastic Syndrome. *Best Practice and Res Clin Haematol* 2004; 17(4): 613-622.
207. Tolcher AW¹, Mita A, Lewis LD, Garrett CR, Till E, Daud AI, Patnaik A, Papadopoulos K, Takimoto C, Bartels P, Keating A, Antonia S: Phase I and pharmacokinetic study of YM155, a small-molecule inhibitor of survivin. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5198-203.
208. Pavlidou A, Kroupis A, Dimas K.: Association of Survivin Splice Variants with Prognosis and Treatment of Breast Cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5(5):883-94. *World J Clin Oncol* 2014; 5(5): 883-894
209. <http://lsresearch.thomsonreuters.com/maps/532/> (webinar)
210. (<http://www.bu.edu/nf-kb/>).
211. Wang K., Brems J., Gamelli RL., Holterman AX.: Survivin Signalling is Regulated via Nuclear Factor-Kappa B Pathway During Glycochenodeoxycholate-Induced Hepatocyte Apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Molecular Cell Research* 2010; 1803(12):1368-1375.
212. (<http://www.isogen-lifescience.com/nfkb-knockdown-hela>)
213. <http://novusbio.com/ntkbp.html>
214. Dacie and Lewis: Practical Haematology 2011, 11th Ed., Elsevier Churchill Livingstone,)
215. Maniatis et al: Molecular Cloning 9th Ed, 1989
216. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Biotechnology*. 1992; 24:104-8

217. www.rndsystems.com/products/human-survivin-quantikine-elisa : Human Survivin Quantikine ELISA kit.
218. www.dako.com/dist.ar38/p234918/prod_products.htm? : Monoclonal Mouse Antihuman Survivin Clone 12C4.
219. www.genwaybio.com/recombinant-human-survivin: Recombinant Human survivin.
220. Reed JC: Dysregulation of apoptosis in cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2941-2953
221. Fernandez-Mercado M, Burns A, Pellagati A, Giagounidis A, Germing U, Agirre X, Prosper F, Aul C, Killing S, Waincoat JS, Schuh A, Boulwood J: Targeted resequencing analysis of 25 genes commonly mutated in myeloid disorders in del(5q) myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2013;98(12):1856-64.
222. Korsmeyer SJ: Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 1992; 80: 879-886.
223. Melnick A & Licht JD: Deconstructing a disease: RAR α , its function patterns, and their role in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 93: 3167-3215.
224. Adams JM, Cory S: The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281:1322-1326.
225. Tamn I, Wang Y, Sausville E, Scudiero DA, Vigna N, Oltsdorf T, Reed JC: IAP family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by FAS(CD95), Baxd, caspases, and anticancer drugs. *Cancer Research* 1998; 58:5315-5320.
226. Sloan EM, Pfannes L, Chen G, Shah S, Solomou E, Barret J, Young NS: CD34+ cells from patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome (MDS) express early apoptotic markers but avoid programmed cell death by up-regulation of antiapoptotic proteins. *Blood* 2007 (Mar 15); 109(6):2399-2405.
227. Yoshida A, Zokumasu K, Wano Y, Yamauchi T, Imamura S, Takagi K, Kishi S, Urasaki Y, Tohyama K, Ueda T: Marked upregulation of survivin and Aurora-B kinase is associated with disease progression in the myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012 Sep; 97(9):1372-1379.
228. Zeng Y, Weng G, Fan J, Li Z, Wu J, Zheng R, Xia P, Guo K: Curcumin reduces the expression of survivin, leading to enhancement of arsenic trioxide-induced apoptosis in myelodysplastic syndromes and acute leukemia stem-like cells. *Oncol Rep* 2011(9);36(3): 1233-1242.
229. Michalakopoulou S, Micheva I, Kouraklis-Symeonidis A, et al: Impaired clonogenic growth of myelodysplastic bone marrow progenitors in vitro is relevant to their apoptotic state. *Leuk Res* 2004; 28: 805-812
230. Daher M, Hidalgo Lopez JE, Rawawa JK, et al: An exploratory clinical trial of bortezomib in patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2017; 92(7): 674-682.
231. Heredia FF, de Sousa JC, Carvalho AF, Magalhaes SM, Pinheiro RF: Aurora-B expression may not contribute to disease progression: a reflection of the heterogeneous pathogenesis? *Haematologica*. 2012 Oct;97(10):e37-9; author reply e40.

232. Shinozawa I, Inokuchi K, Wakabayashi I, Dan K: Disturbed expression of the antiapoptotic gene survivin and EPR-1 in haematological malignancies. *Leuk Res* 2000; 24:965-970.
233. Fukuda S, Foster RG, Porter SB, Pelus LM: The antiapoptotic protein survivin is associated with cell cycle entry of normal cord blood CD34+ and modulate cell cycle and proliferation of mouse hemopoietic progenitor cells. *Blood* 2002; 100: 2464-71.
234. Martinez A, Bellosilo B, Bosh F, et al: Nuclear survivin expression in mantle cell lymphoma is associated with cell proliferation and survival. *Am J Pathol*; 164: 501-510.
- 235 Wang T, Liu Z, Zhang Z, Tang S, Yue M, Feng S, Hu M, Xuan L, Chen Y Evaluation of antitumor activity of survivin short interfering RNA delivered by lipid nanoparticles in colon cancer in vitro and in vivo. *Oncol Lett*. 2017 Aug;14(2):2001-2008.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Χαρακτηριστικά ασθενών με MDS

ΑΑ	ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ	ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΦΥΛΟ	SURVIVIN copies	ΒΑΘΜΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΗΛΙΚΙΑ (έτη)
1	46XY	RAEB	M	658	high/intl2	82
2	46XY	RAEB	M	258	high/intl2	75
3	46XX	RAEB-T	F	589	high/intl2	72
4	46XY	RAEB	M	880	high/intl2	78
5	46XX/47XX,+MAR(37%/63%)	RAEB-T	F	800	high/intl2	68
6	46X,-Y+8/46XY(75%)/(25%)	RAEB-T	M	1580	high/intl2	65
7	46XX	RAEB	F	100	high/intl2	68
8		RAEB-T	M	1250	high/intl2	65
9	46XX,DEL(20)(q11)	RAEB	F	380	high/intl2	66
10	46XY	RAEB	M	850	high/intl2	62
11		RAEB	M	580	high/intl2	81
12	46xXX/47XX+mar	RAEB-T	F	990	high/intl2	78
13		RAEB-T	M	1200	high/intl2	68
14	46XY	RAEB	M	1100	high/intl2	66
15	46XXdel(5)(q13q35)	RAEB	F	1023	high/intl2	72
16		RAEB	M	1020	high/intl2	35
17	46XY	RAEB	M	579	high/intl2	48
18	46XY	RAEB	M	748	high/intl2	65
19	46XX/49XY,+8,+13,+19	RAEB-T	F	1054	high/intl2	62
20		RAEB	M	1541	high/intl2	68
21		RAEB	M	984	high/intl2	79
22	46XY	RAEB	M	1450	high/intl2	72
23	46XX/45XX,-7	RAEB	F	1210	high/intl2	71
24	46XX	RAEB-T	F	1320	high/intl2	68
25		RAEB-T	M	450	high/intl2	62
26	46XX	RAEB-T	F	1050	high/intl2	59
27	46XX	RAEB-T	F	840	high/intl2	81
28	46XY	RAEB	M	1090	high/intl2	86
29	46XX	RAEB	F	1070	high/intl2	69
30	46XX	RAEB	F	750	high/intl2	75
31	46XY/47XY,+8	RAEB	M	780	high/intl2	72

32	46XY	RAEB	M	458	high/intl2	82
33		RAEB-T	M	685	high/intl2	86
34	44XY,-7,-11	RAEB-T	M	758	high/intl2	75
35	46XY	RAEB-T	M	1078	high/intl2	66
36	46XY	RAEB-T	M	1056	high/intl2	61
37	45XY,-20	RAEB-T	M	950	high/intl2	58
38	46XY	RAEB	M	890	high/intl2	33
39	46XY	RAEB	M	1000	high/intl2	49
40		RAEB-T	M	698	high/intl2	48
41	46XY	RAEB-T	M	870	high/intl2	55
42		RAEB-T	M	1080	high/intl2	59
43		RAEB	M	1280	high/intl2	66
44	46XY,-7,+8	RAEB	M	890	high/intl2	69
45	46XY	RAEB	M	1090	high/intl2	89
46		RAEB	M	1890	high/intl2	80
47		RAEB	M	910	high/intl2	55
48		RAEB	M	1500	high/intl2	80
49	46XY	RAEB	M	790	high/intl2	72
50	46XX/45XX,-7	RAEB	F	970	high/intl2	79
51	46XX	RAEB	F	1080	high/intl2	69
52	46XY,-1,+8	RAEB	M	980	high/intl2	62
53		RAEB	F	1080	high/intl2	66
54	47XX,+8	RAEB-T	F	1800	high/intl2	80
55	46XX	RAEB-T	F	450	high/intl2	82
56	46XX,DEL(20)(q11)	RAEB-T	F	980	high/intl2	79
57	46XX	RAEB-T	F	1250	high/intl2	78
58		RAEB	F	498	high/intl2	72
59	46XY/48XY,+8,+11	RAEB	M	800	high/intl2	59
60	46XX	RAEB-T	F	1089	high/intl2	68
61		RAEB-T	F	1000	high/intl2	81
62		RAEB-T	F	690	high/intl2	79
63	46XX	RAEB	F	890	high/intl2	78
64	45XY,-20	RAEB-T	M	750	high/intl2	49

65		RAEB	M	657	high/intl2	82
66	45XY,-1	RAEB	M	589	high/intl2	75
67	46XY/45XY,+19,-11,-20	RAEB	M	1350	high/intl2	91
68		RAEB	M	1060	high/intl2	88
69	46XY/43XY,-5,-20,-13	RAEB-T	M	980	high/intl2	77
70		RAEB-T	F	1050	high/intl2	75
71	47XX+8,+1	RAEB-T	F	500	high/intl2	69
72		RAEB	F	450	high/intl2	79
73	46XX	RAEB	F	560	high/intl2	58
74		RAEB-T	M	1070	high/intl2	59
75	46XY,Del11p	RAEB-T	M	850	high/intl2	68
76		RAEB-T	M	598	high/intl2	55
77	46XY/48XY,+8,+11	RAEB-T	M	850	high/intl2	68
78	46XY	RAEB-T	M	900	high/intl2	66
79		RA	M	2250	low/intl1	78
80	46XY	RA	M	3100	low/intl1	58
81		RARS	M	1100	low/intl1	78
82	46XY	RA	M	2500	low/intl1	57
83	45X,-Y	RA	M	2800	low/intl1	76
84		RA	F	4200	low/intl1	81
85	46XX	RA	F	2100	low/intl1	80
86		RA	M	1850	low/intl1	59
87	46XX	RA	F	980	low/intl1	79
88		RA	F	3750	low/intl1	72
89	46XX	RA	F	4800	low/intl1	82
90		RARS	F	850	low/intl1	88
91	46XY	RARS	M	990	low/intl1	71
92		RARS	F	1650	low/intl1	69
93	46XX	RARS	F	2650	low/intl1	68
94	46XX	RA	F	1960	low/intl1	76
95	46XY,-5q	RA	M	1750	low/intl1	66
96	46XY	RA	M	1300	low/intl1	77
97		RARS	M	2980	low/intl1	75

98	46XY	RARS	M	3120	low/intl1	70
99	46XY	RARS	M	3660	low/intl1	68
100		RA	M	1640	low/intl1	69
101	46XX	RA	F	2320	low/intl1	66
102	46XX	RA	F	3050	low/intl1	78
103		RA	M	1990	low/intl1	77
104	46XY/45XY,-20	RA	M	4520	low/intl1	59
105	46XY	RA	M	4100	low/intl1	79
106	46XY	RA	M	2250	low/intl1	70
107		RA	M	1280	low/intl1	61
108	46XY	RARS	M	1890	low/intl1	77
109		RARS	F	2810	low/intl1	75
110		RARS	M	3900	low/intl1	77
111	46XX	RARS	F	3620	low/intl1	73
112	46XX	RARS	F	980	low/intl1	81
113		RARS	F	1890	low/intl1	73
114	46XY	RARS	M	2690	low/intl1	63
115	45XX,-20	RARS	F	2315	low/intl1	69
116		RARS	M	2580	low/intl1	66
117	46XY	RARS	M	3100	low/intl1	86
118		RA	F	1850	low/intl1	85
119		RA	M	3900	low/intl1	85
120		RA	M	2090	low/intl1	69
121	46XY	RA	M	1850	low/intl1	65
122	46XX/45XX,-7	RA	F	2150	low/intl1	82
123		RA	M	1890	low/intl1	71
124		RA	M	2120	low/intl1	76
125	46XY	RA	M	1980	low/intl1	73
126	46XX/47XX,+8	RARS	F	2880	low/intl1	69
127		RA	M	3250	low/intl1	66
128	46XY	RA	M	3600	low/intl1	61
129	46XY	RA	M	2450	low/intl1	86
130	46XY	RA	M	4050	low/intl1	67

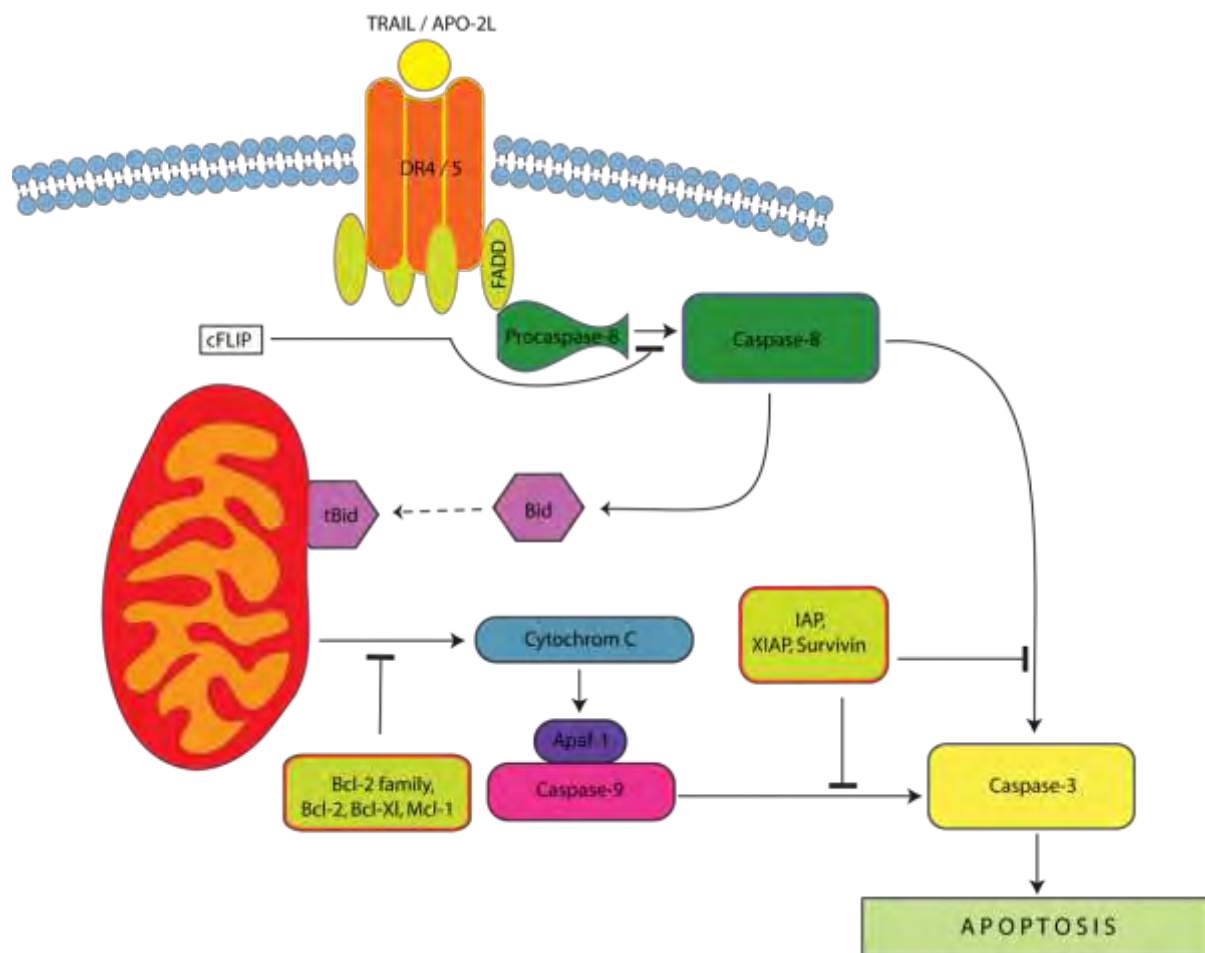
131		RA	M	3720	low/intl1	79
132	46XY	RA	M	3090	low/intl1	76
133		RA	F	2220	low/intl1	90
134	46XX	RA	F	1900	low/intl1	68
135		RA	F	2650	low/intl1	78
136	46XY	RA	M	2710	low/intl1	75
137		RA	F	4000	low/intl1	69
138	46XX	RA	F	3820	low/intl1	79
139		RARS	F	3650	low/intl1	71
140	46XX	RARS	F	1250	low/intl1	68
141		RARS	F	3280	low/intl1	66
142	46XX	RARS	F	2820	low/intl1	65

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Χαρακτηριστικά φυσιολογικών μαρτύρων

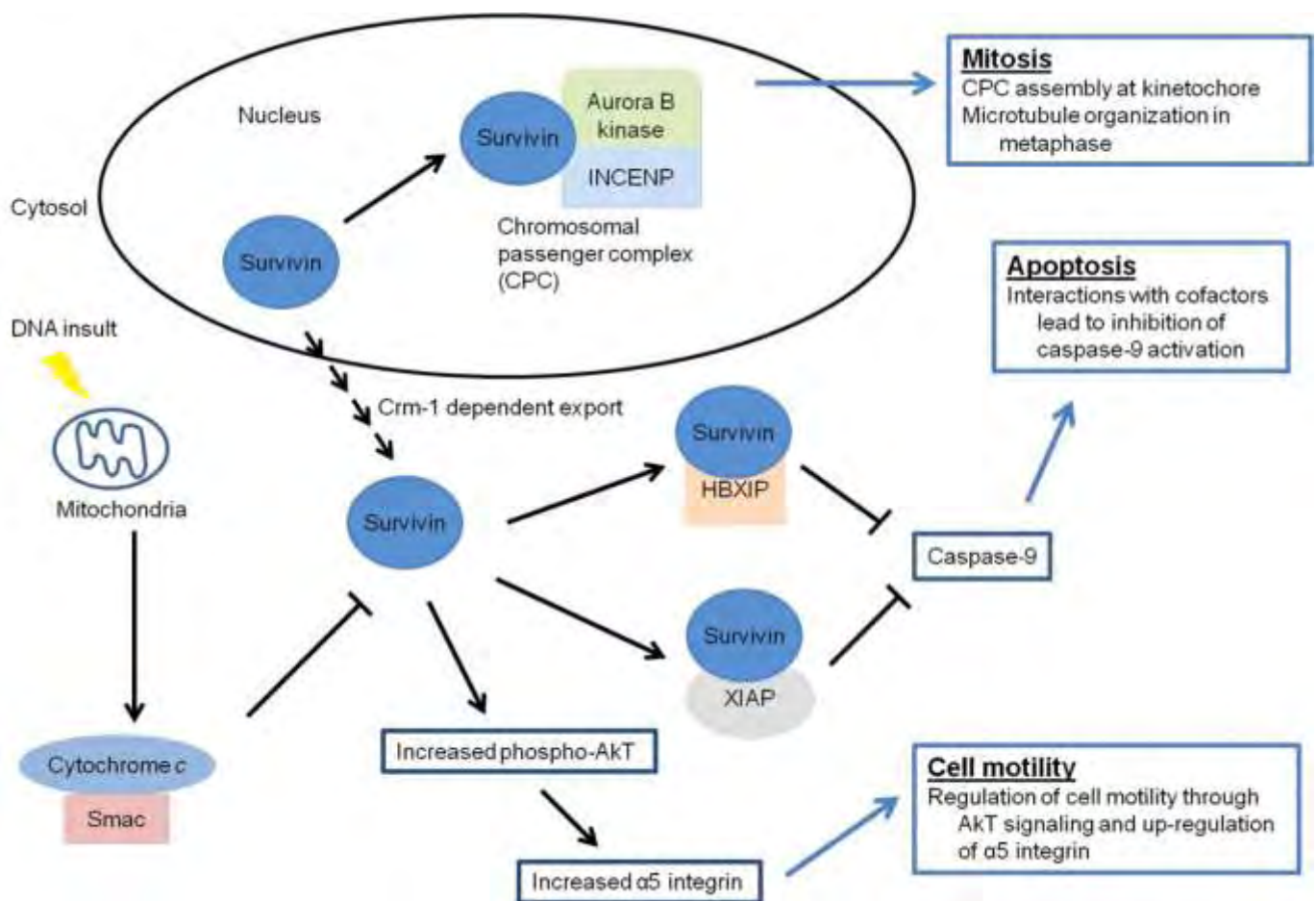
ΑΑ	ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ	ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΦΥΛΟ	Survivin Copies	ΗΛΙΚΙΑ (έτη)
----	------------	----------	------	--------------------	-----------------

143		N	F	150	71
144		N	M	280	75
145		N	F	210	68
146		N	M	160	72
147		N	M	<150	69
148		N	F	<150	82
149		N	M	420	75
150		N	M	315	70
151		N	M	250	65
152		N	M	280	65
153		N	M	160	78
154		N	F	185	68
155		N	F	<150	69
156		N	M	<150	86
157		N	M	200	59
158		N	M	480	67
159		N	M	310	56
160		N	F	300	68
161		N	F	206	69
162		N	F	222	66
163		N	M	190	76
164		N	F	<150	78
165		N	F	<150	82
166		N	M	<150	89
167		N	M	<150	82
168		N	M	198	67
169		N	M	210	67
170		N	M	200	65
171		N	M	1155	86
172		N	F	160	82

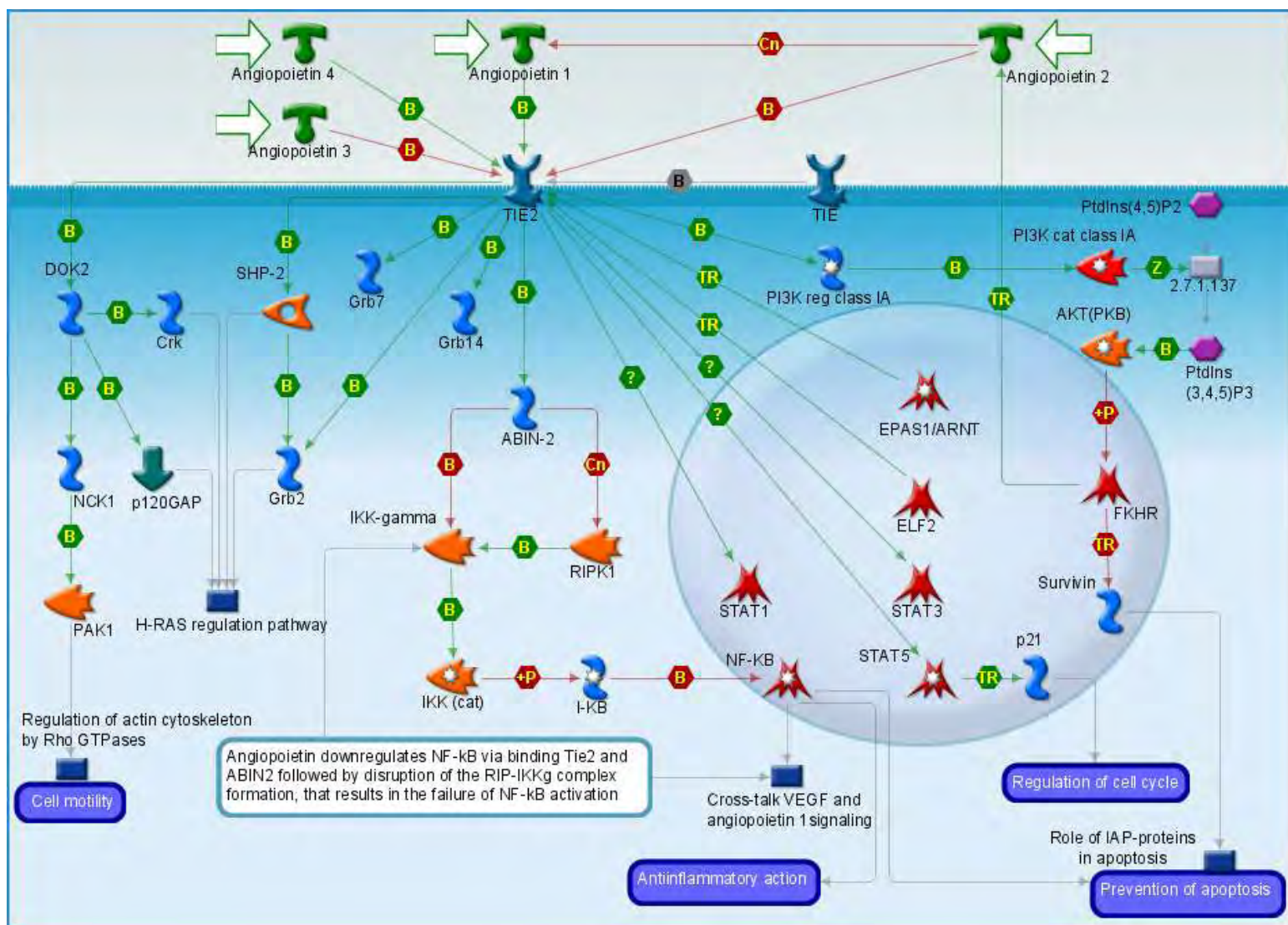
173		N	F	280	79
174		N	F	220	75
175		N	F	210	76
176		N	F	320	72
177		N	F	421	77
178		N	F	251	69
179		N	M	156	82
180		N	M	<150	78
181		N	M	<150	73
182		N	M	<150	75
183		N	F	452	74
184		N	F	160	79
185		N	M	300	72
186		N	F	410	71
187		N	F	185	77
188		N	F	<150	79
189		N	M	<150	79
190		N	M	<150	78
191		N	F	250	72
192		N	M	160	74
193		N	F	185	69
194		N	M	200	66
195		N	F	220	90
196		N	M	<150	81



Εικόνα 1: Οδός μεταβίβασης σήματος μέσω survivin. Αναστολή απόπτωσης (207).

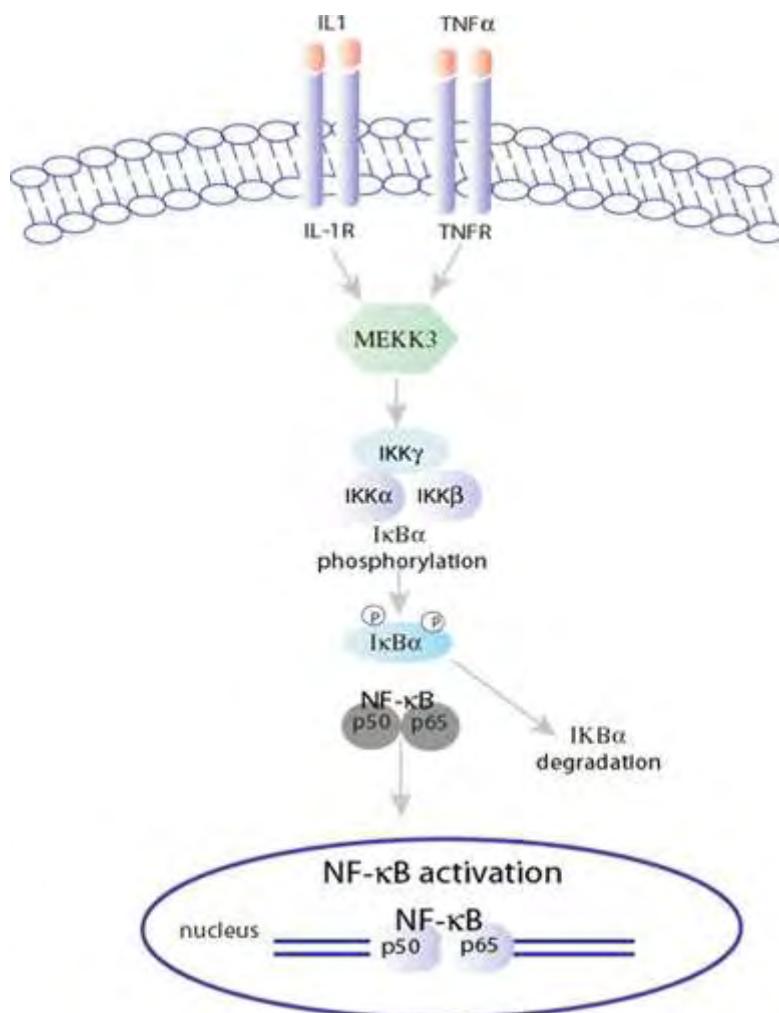


Εικόνα 2: Συμμετοχή της survivin στις κυτταρικές διεργασίες, που σχετίζονται με την ανάπτυξη του όγκου και την μετάσταση (208).



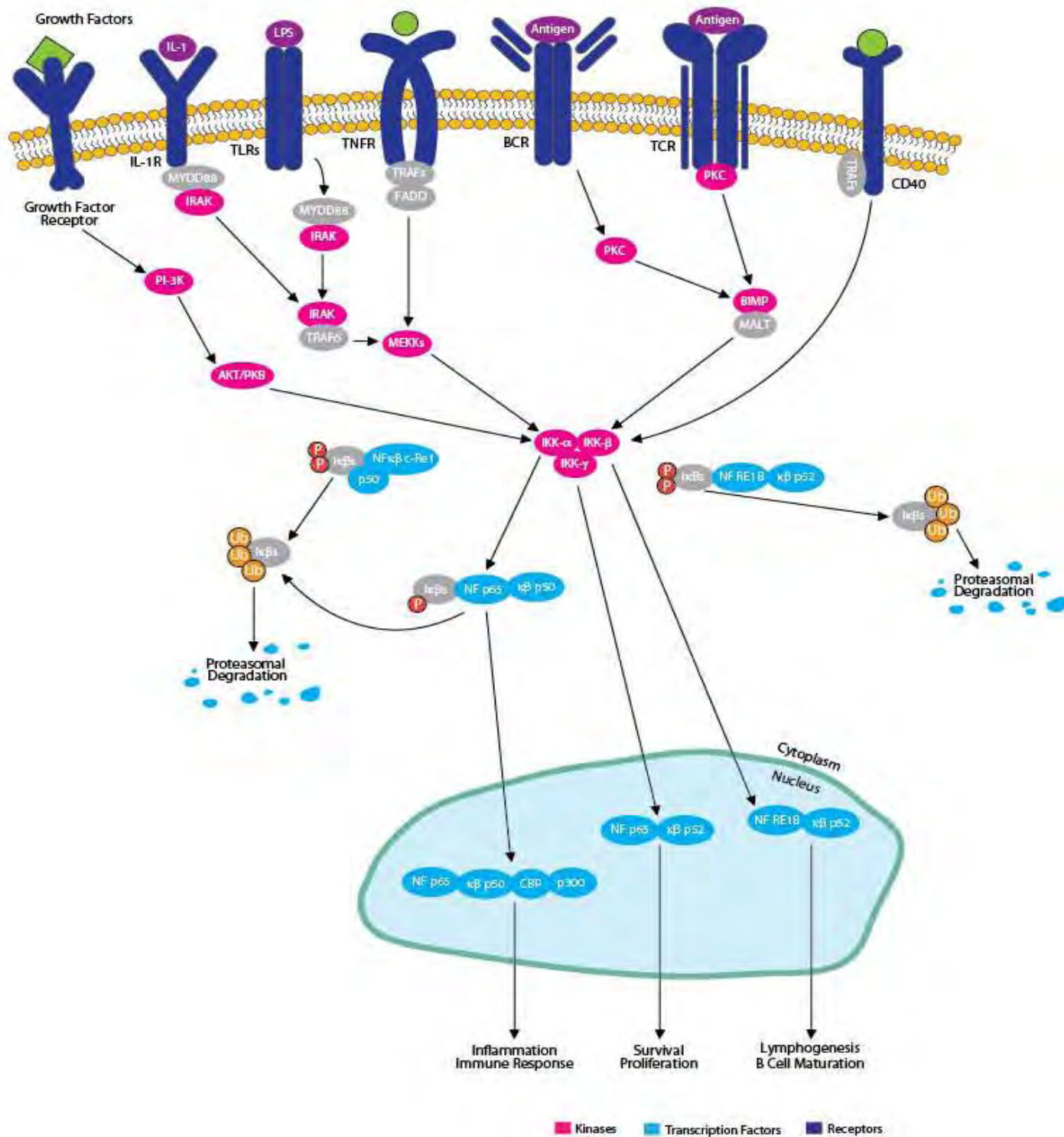
Εικόνα 3 : Ρόλος της survivin στην αγγειογένεση (209).

(<http://lsresearch.thomsonreuters.com/maps/532/>)

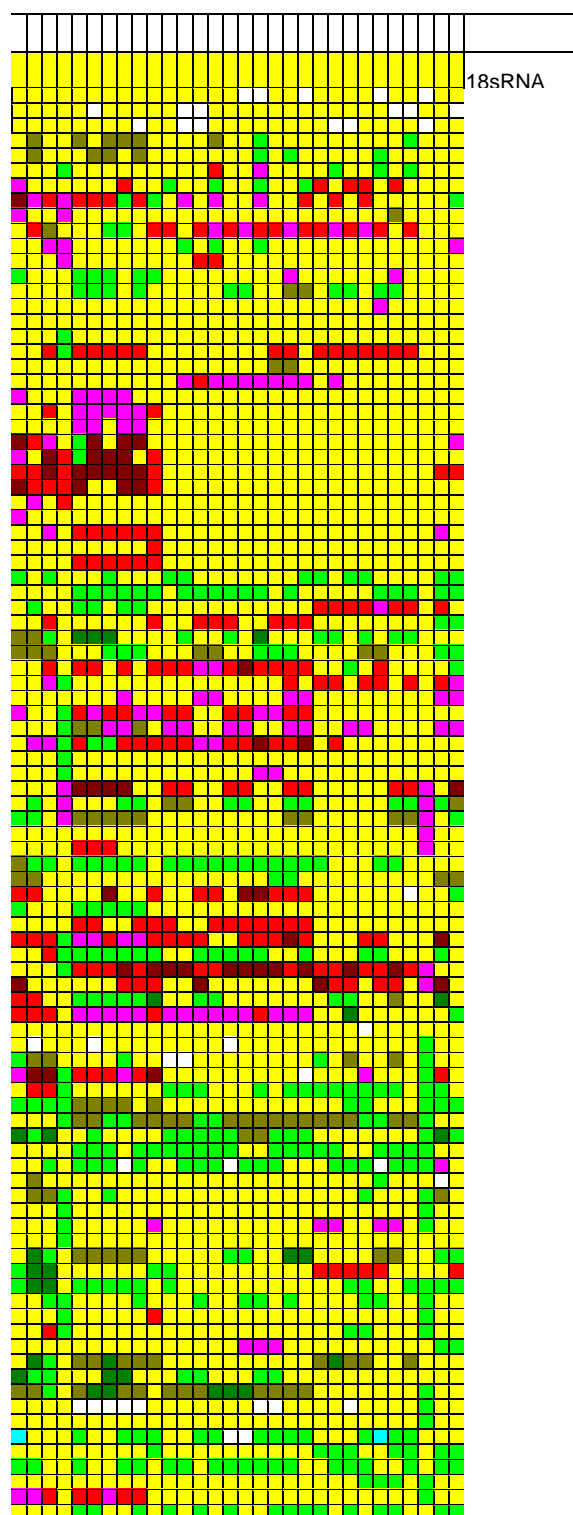


Εικόνα 4: Μεταβίβαση σήματος μέσω του NFκB (212).

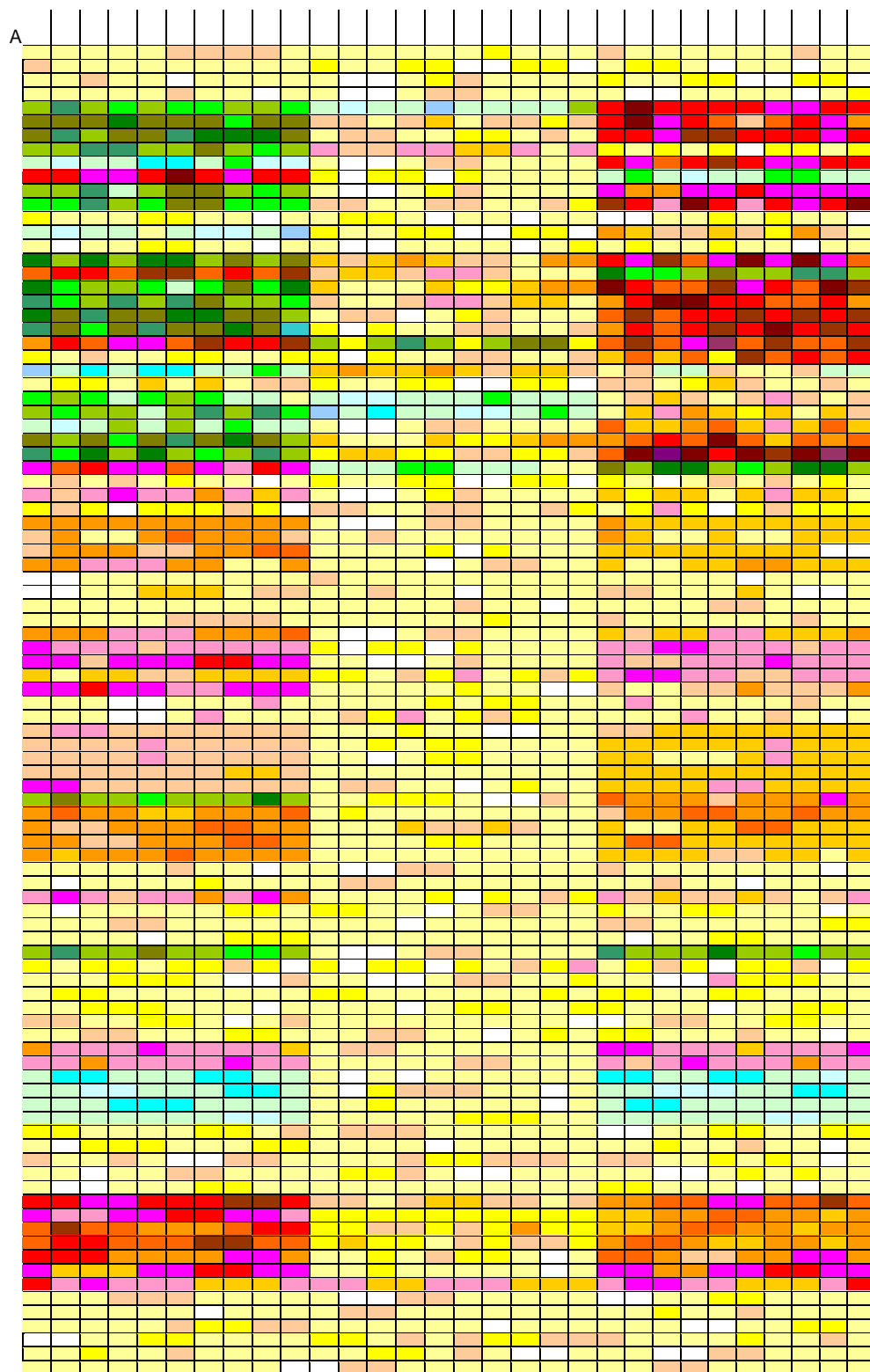
<http://www.isogen-lifescience.com/nfkb-knockdown-hela>



Εικόνα 5: NFκB Signaling Pathway(213).
<http://www.novusbio.com/nfkbpathway.html>



ΕΙΚΟΝΑ 6: Μικροσυστοιχίες cDNA της οδού ενεργοποίησης NFκΒ(στήλες 1-10:High risk patients, στήλες 11-17:Normal controls, στήλες 18-28:Low risk patients, σειρά 1: 18sRNA, σειρά 2-96:γονίδια της μικροσυστοιχίας, όπως στο παράρτημα Α)



ΕΙΚΟΝΑ 7: Μικροσυστοιχίες cDNA γονιδίων εμπλεκόμενων στην κυτταρική απόπτωση(στήλες 1-10:High risk patients, στήλες 11-17:Normal controls, στήλες 18-28:Low risk patients, σειρά 1: 18sRNA, σειρά 2-96:γονίδια της μικροσυστοιχίας, όπως στο παράρτημα Β)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

TaqMan® Array Plate HUMAN CELLULAR APOPTOSIS PATHWAY

ASSAY
LIST

ASSAY ID	GENE SYMBOL	GENE NAME	GENE FUNCTION
1			
Hs9999 9905_m	GAPDH	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase provided by HGNC	This gene encodes a member of the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase protein family. The product of this gene catalyzes an important energy-yielding step in carbohydrate metabolism, the reversible oxidative phosphorylation of glyceraldehyde-3-phosphate in the presence of inorganic phosphate and nicotinamide adenine dinucleotide (NAD), have uracil DNA glycosylase activity in the nucleus, contains a peptide that has antimicrobial activity against E. coli, P. aeruginosa, and C. albicans. A similar protein in mouse have assigned a variety of additional functions including nitrosylation of nuclear proteins, the regulation of mRNA stability, and acting as a transferrin receptor on the cell surface of macrophage.
Hs9999 9909_m	HPRT1	hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1 provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a transferase, which catalyzes conversion of hypoxanthine to inosine monophosphate and guanine to guanosine monophosphate via transfer of the 5-phosphoribosyl group from 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate. This enzyme plays a central role in the generation of purine nucleotides through the purine salvage pathway. Mutations in this gene result in Lesch-Nyhan syndrome or gout.
Hs9999 9908_m	GUSB	glucuronidase, beta provided by MGI	
Hs0037 7585_m	AIFM1	apoptosis-inducing factor, mitochondrial-associated, 1 provided by HGNC	This gene encodes a flavoprotein essential for nuclear disassembly in apoptotic cells, and it is found in the mitochondrial intermembrane space in healthy cells. Induction of apoptosis results in the translocation of this protein to the nucleus where it affects chromosome condensation and fragmentation. In addition, this gene product induces mitochondria to release the apoptogenic proteins cytochrome c and caspase-9. Mutations in this gene cause combined oxidative phosphorylation deficiency 6, which results in a severe mitochondrial encephalomyopathy.
Hs0017 8289_m	AKT1	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1 provided by HGNC	The serine-threonine protein kinase encoded by the AKT1 gene is catalytically inactive in serum-starved primary and immortalized fibroblasts. AKT1 and the related AKT2 are activated by platelet-derived growth factor. The activation is rapid and specific, and it is abrogated by mutations in the pleckstrin homology domain of AKT1. It was shown that the activation occurs through phosphatidylinositol 3-kinase. In the developing nervous system AKT is a critical mediator of growth factor-induced neuronal survival. Survival factors can suppress apoptosis in a transcription-independent manner by activating the serine/threonine kinase AKT1, which then phosphorylates and inactivates components of the apoptotic machinery. Mutations in this gene have been associated with the Proteus syndrome. Multiple alternatively spliced transcript variants have been found for this gene. [provided by RefSeq, Jul 2011]
Hs0055 9441_m	APAF1	apoptotic peptidase activating factor 1 provided by HGNC	This gene encodes a cytoplasmic protein that initiates apoptosis. This protein contains several copies of the WD-40 domain, a caspase recruitment domain (CARD), and an ATPase domain (NB-ARC). Upon binding cytochrome c and dATP, this protein forms an oligomeric apoptosome. The apoptosome binds and cleaves caspase 9 preproprotein, releasing its mature, activated form. Activated caspase 9 stimulates the subsequent caspase cascade that commits the cell to apoptosis. Alternative splicing results in several transcript variants encoding different isoforms. [provided by RefSeq, Jul 2008]
Hs0111 2307_m	ATM	ATM serine/threonine kinase provided by HGNC	The protein encoded by this gene belongs to the PI3/PI4-kinase family and is an important cell cycle checkpoint kinase that phosphorylates; thus, it functions as a regulator of a wide variety of downstream proteins, including tumor suppressor proteins p53 and BRCA1, checkpoint kinase CHK2, checkpoint proteins RAD17 and RAD9, and DNA repair protein NBS1. This protein and the closely related kinase ATR are thought to be master controllers of cell cycle checkpoint signaling pathways that are required for cell response to DNA damage and for genome stability. Mutations in this gene are associated with ataxia telangiectasia, an autosomal recessive disorder.
Hs0018 8930_m	BAD	BCL2-associated agonist of cell death provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a member of the BCL-2 family. BCL-2 family members are known to be regulators of programmed cell death. This protein positively regulates cell apoptosis by forming heterodimers with BCL-xL and BCL-2, and reversing their death repressor activity. Proapoptotic activity of this protein is regulated through its phosphorylation.
Hs0094 0249_m	BAK1	BCL2-antagonist/killer 1 provided by HGNC	The protein encoded by this gene belongs to the BCL2 protein family. BCL2 family members form oligomers or heterodimers and act as anti- or pro-apoptotic regulators that are involved in a wide variety of cellular activities. This protein localizes to mitochondria, and functions to induce apoptosis. It interacts with and accelerates the opening of the mitochondrial voltage-dependent anion channel, which leads to a loss in membrane potential and the release of cytochrome c. This protein also interacts with the tumor suppressor P53 after exposure to cell stress.

11	1	BAX	Hs00180269_m BCL2-associated X protein provided by HGNC	The protein encoded by this gene belongs to the BCL2 protein family. BCL2 family members form hetero- or homodimers and act as anti- or pro-apoptotic regulators that are involved in a wide variety of cellular activities. This protein forms a heterodimer with BCL2, and functions as an apoptotic activator. This protein is reported to interact with, and increase the opening of, the mitochondrial voltage-dependent anion channel (VDAC), which leads to the loss in membrane potential and the release of cytochrome c. The expression of this gene is regulated by the tumor suppressor P53 and has been shown to be involved in P53-mediated apoptosis.
12	1	BBC3	Hs00248075_m BCL2 binding component 3 provided by HGNC	This gene encodes a member of the BCL-2 family of proteins. This family member belongs to the BH3-only pro-apoptotic subclass. The protein cooperates with direct activator proteins to induce mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis. It can bind to anti-apoptotic Bcl-2 family members to induce mitochondrial dysfunction and caspase activation. Because of its pro-apoptotic role, this gene is a potential drug target for cancer therapy and for tissue injury.
13	1	BCL2	Hs9999018_m B-cell CLL/lymphoma 2 provided by HGNC	This gene encodes an integral outer mitochondrial membrane protein that blocks the apoptotic death of some cells such as lymphocytes. Constitutive expression of BCL2, such as in the case of translocation of BCL2 to Ig heavy chain locus, is thought to be the cause of follicular lymphoma.
14	1	BCL2L1	Hs00236329_m BCL2-like 1 provided by HGNC	The protein encoded by this gene belongs to the BCL-2 protein family. The proteins encoded by this gene are located at the outer mitochondrial membrane, and have been shown to regulate outer mitochondrial membrane channel (VDAC) opening. VDAC regulates mitochondrial membrane potential, and thus controls the production of reactive oxygen species and release of cytochrome C by mitochondria, both of which are the potent inducers of cell apoptosis.
15	1	BCL2L1	Hs00197982_m BCL2-like 11 (apoptosis facilitator) provided by HGNC	The protein encoded by this gene contains a Bcl-2 homology domain 3 (BH3). It has been shown to interact with other members of the BCL-2 protein family and to act as an apoptotic activator. The expression of this gene can be induced by nerve growth factor (NGF), as well as by the forkhead transcription factor FKHR-L1, which suggests a role of this gene in neuronal and lymphocyte apoptosis. Transgenic studies of the mouse counterpart suggested that this gene functions as an essential initiator of apoptosis in thymocyte-negative selection.
16	1	BID	Hs00609632_m BH3 interacting domain death agonist provided by HGNC	This gene encodes a death agonist that heterodimerizes with either agonist BAX or antagonist BCL2. The encoded protein is a member of the BCL-2 family of cell death regulators. It is a mediator of mitochondrial damage induced by caspase-8 (CASP8); CASP8 cleaves this encoded protein, and the COOH-terminal part translocates to mitochondria where it triggers cytochrome c release.
17	1	BIRC2	Hs01112284_m baculoviral IAP repeat containing 2 provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a member of a family of proteins that inhibits apoptosis by binding to tumor necrosis factor receptor-associated factors TRAF1 and TRAF2, probably by interfering with activation of ICE-like proteases. This encoded protein inhibits apoptosis induced by serum deprivation and menadione, a potent inducer of free radicals.
18	1	CASP3	Hs00234387_m caspase 3, apoptosis-related cysteine peptidase provided by HGNC	This gene encodes a protein which is a member of the cysteine-aspartic acid protease (caspase) family. Sequential activation of caspases plays a central role in the execution-phase of cell apoptosis. Caspases exist as inactive proenzymes which undergo proteolytic processing at conserved aspartic residues to produce two subunits, large and small, that dimerize to form the active enzyme. This protein cleaves and activates caspases 6, 7 and 9, and the protein itself is processed by caspases 8, 9 and 10. It is the predominant caspase involved in the cleavage of amyloid-beta 4A precursor protein, which is associated with neuronal death in Alzheimer's disease.
19	1	CASP7	Hs00169152_m caspase 7, apoptosis-related cysteine peptidase provided by HGNC	This gene encodes a member of the cysteine-aspartic acid protease (caspase) family. The precursor of the encoded protein is cleaved by caspase 3 and 10, is activated upon cell death stimuli and induces apoptosis.
20	1	CASP8	Hs01018151_m caspase 8, apoptosis-related cysteine peptidase provided by HGNC	This gene encodes a member of the cysteine-aspartic acid protease (caspase) family. This protein is involved in the programmed cell death induced by Fas and various apoptotic stimuli. The N-terminal FADD-like death effector domain of this protein suggests that it may interact with Fas-interacting protein FADD. This protein was detected in the insoluble fraction of the affected brain region from Huntington disease patients but not in those from normal controls, which implicated the role in neurodegenerative diseases.
21	1	CASP9	Hs00154260_m caspase 9, apoptosis-related cysteine peptidase provided by HGNC	This gene encodes a member of the cysteine-aspartic acid protease (caspase) family. Sequential activation of caspases plays a central role in the execution-phase of cell apoptosis. Caspases exist as inactive proenzymes which undergo proteolytic processing at conserved aspartic residues to produce two subunits, large and small, that dimerize to form the active enzyme. This protein can undergo autoproteolytic processing and activation by the apoptosome, a protein complex of cytochrome c and the apoptotic peptidase activating factor 1; this step is thought to be one of the earliest in the caspase activation cascade. This protein is thought to play a central role in apoptosis and to be a tumor suppressor. Alternative splicing results in multiple transcript variants. [provided by RefSeq, May 2013]

22	1	Hs0092 3894_m	CDKN2A	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A provided by HGNC	This gene generates several transcript variants which differ in their first exons. At least three alternatively spliced variants encoding distinct proteins have been reported, two of which encode structurally related isoforms known to function as inhibitors of CDK4 kinase. The remaining transcript includes an alternate first exon located 20 Kb upstream of the remainder of the gene; this transcript contains an alternate open reading frame (ARF) that specifies a protein which is structurally unrelated to the products of the other variants. This ARF product functions as a stabilizer of the tumor suppressor protein p53 as it can interact with, and sequester, the E3 ubiquitin-protein ligase MDM2, a protein responsible for the degradation of p53. In spite of the structural and functional differences, the CDK inhibitor isoforms and the ARF product encoded by this gene, through the regulatory roles of CDK4 and p53 in cell cycle G1 progression, share a common functionality in cell cycle G1 control. This gene is frequently mutated or deleted in a wide variety of tumors, and is known to be an important tumor suppressor gene. [provided by RefSeq, Sep 2012]
23	1	Hs0111 6280_m	CFLAR	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a regulator of apoptosis and is structurally similar to caspase-8. However, the encoded protein lacks caspase activity and appears to be itself cleaved into two peptides by caspase-8.
24	1	Hs0020 0485_m	CHEK2	checkpoint kinase 2 provided by HGNC	In response to DNA damage and replication blocks, cell cycle progression is halted through the control of critical cell cycle regulators. The protein encoded by this gene is a cell cycle checkpoint regulator and putative tumor suppressor. It contains a forkhead-associated protein interaction domain essential for activation in response to DNA damage and is rapidly phosphorylated in response to replication blocks and DNA damage. When activated, the encoded protein is known to inhibit CDC25C phosphatase, preventing entry into mitosis, and has been shown to stabilize the tumor suppressor protein p53, leading to cell cycle arrest in G1. In addition, this protein interacts with and phosphorylates BRCA1, allowing BRCA1 to restore survival after DNA damage. Mutations in this gene have been linked with Li-Fraumeni syndrome, a highly penetrant familial cancer phenotype usually associated with inherited mutations in TP53. Also, mutations in this gene are thought to confer a predisposition to sarcomas, breast cancer, and brain tumors. This nuclear protein is a member of the CDS1 subfamily of serine/threonine protein kinases. Several transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene. [provided by RefSeq, Apr 2012]
25	1	Hs0017 5141_m	CHUK	conserved helix-loop-helix ubiquitous kinase provided by HGNC	This gene encodes a member of the serine/threonine protein kinase family. The encoded protein, a component of a cytokine-activated protein complex that is an inhibitor of the essential transcription factor NF-kappa-B complex, phosphorylates sites that trigger the degradation of the inhibitor via the ubiquitination pathway, thereby activating the transcription factor.
26	1	Hs0158 8973_m	CYCS	cytochrome c, somatic provided by HGNC	This gene encodes a small heme protein that functions as a central component of the electron transport chain in mitochondria. The encoded protein associates with the inner membrane of the mitochondrion where it accepts electrons from cytochrome b and transfers them to the cytochrome oxidase complex. This protein is also involved in initiation of apoptosis. Mutations in this gene are associated with autosomal dominant nonsyndromic thrombocytopenia.
27	1	Hs0015 4676_m	DAPK3	death-associated protein kinase 3 provided by HGNC	Death-associated protein kinase 3 (DAPK3) induces morphological changes in apoptosis when overexpressed in mammalian cells. These results suggest that DAPK3 may play a role in the induction of apoptosis.
28	1	Hs0015 4692_m	DAXX	death-domain associated protein provided by HGNC	This gene encodes a multifunctional protein that resides in multiple locations in the nucleus and in the cytoplasm. It interacts with a wide variety of proteins, such as apoptosis antigen Fas, centromere protein C, and transcription factor erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1. In the nucleus, the encoded protein functions as a potent transcription repressor that binds to sumoylated transcription factors. Its repression can be relieved by the sequestration of this protein into promyelocytic leukemia nuclear bodies or nucleoli. This protein also associates with centromeres in G2 phase. In the cytoplasm, the encoded protein may function to regulate apoptosis. The subcellular localization and function of this protein are modulated by post-translational modifications, including sumoylation, phosphorylation and polyubiquitination.
29	1	Hs0018 9336_m	DFFA	DNA fragmentation factor, 45kDa, alpha polypeptide provided by HGNC	Apoptosis is a cell death process that removes toxic and/or useless cells during mammalian development. The apoptotic process is accompanied by shrinkage and fragmentation of the cells and nuclei and degradation of the chromosomal DNA into nucleosomal units. DNA fragmentation factor (DFF) is a heterodimeric protein of 40-kD (DFFB) and 45-kD (DFFA) subunits. DFFA is the substrate for caspase-3 and triggers DNA fragmentation during apoptosis. DFF becomes activated when DFFA is cleaved by caspase-3. The cleaved fragments of DFFA dissociate from DFFB, the active component of DFF. DFFB has been found to trigger both DNA fragmentation and chromatin condensation during apoptosis.

30	1	DFFB	DNA fragmentation factor, 40kDa, beta polypeptide (caspase-activated DNase) provided by HGNC	DNA fragmentation factor (DFF) is a heterodimeric protein of 40-kD (DFFB) and 45-kD (DFFA) subunits. DFFA is the substrate for caspase-3 and triggers DNA fragmentation during apoptosis. DFF becomes activated when DFFA is cleaved by caspase-3. The cleaved fragments of DFFA dissociate from DFFB, the active component of DFF. DFFB has been found to trigger both DNA fragmentation and chromatin condensation during apoptosis.
31	1	DIABLO	diablo, IAP-binding mitochondrial protein provided by HGNC	This gene encodes an inhibitor of apoptosis protein (IAP)-binding protein. The encoded mitochondrial protein enters the cytosol when cells undergo apoptosis, and allows activation of caspases by binding to inhibitor of apoptosis proteins. Overexpression of the encoded protein sensitizes tumor cells to apoptosis. A mutation in this gene is associated with young-adult onset of nonsyndromic deafness-64.
32	1	EGFR	epidermal growth factor receptor provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a transmembrane glycoprotein that is a member of the protein kinase superfamily. This protein is a receptor for members of the epidermal growth factor family. EGFR is a cell surface protein that binds to epidermal growth factor. Binding of the protein to a ligand induces receptor dimerization and tyrosine autophosphorylation and leads to cell proliferation. Mutations in this gene are associated with lung cancer.
33	1	ENDOG	endonuclease G provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a nuclear encoded endonuclease that is localized in the mitochondrion. The encoded protein is widely distributed among animals and cleaves DNA at GC tracts. This protein is capable of generating the RNA primers required by DNA polymerase gamma to initiate replication of mitochondrial DNA.
34	1	F2RL3	coagulation factor II (thrombin) receptor-like 3 provided by HGNC	Coagulation factor II (thrombin) receptor-like 3 (F2RL3) is a member of the large family of 7-transmembrane-region receptors that couple to guanosine-nucleotide-binding proteins. F2RL3 is also a member of the protease-activated receptor family. F2RL3 is activated by proteolytic cleavage of its extracellular amino terminus. The new amino terminus functions as a tethered ligand and activates the receptor. F2RL3 is activated by thrombin and trypsin.
35	1	FADD	Fas (TNFRSF6)-associated via death domain provided by HGNC	The protein encoded by this gene is an adaptor molecule that interacts with various cell surface receptors and mediates cell apoptotic signals. Through its C-terminal death domain, this protein can be recruited by TNFRSF6/Fas-receptor, tumor necrosis factor receptor, TNFRSF25, and TNFSF10/TRAIL-receptor, and thus it participates in the death signaling initiated by these receptors. Interaction of this protein with the receptors unmasks the N-terminal effector domain of this protein, which allows it to recruit caspase-8, and thereby activate the cysteine protease cascade. Knockout studies in mice also suggest the importance of this protein in early T cell development.
36	1	FAS	Fas (TNF receptor superfamily member 6) provided by MGI	
37	1	FASLG	Fas ligand (TNF superfamily member 6) provided by HGNC	This gene is a member of the tumor necrosis factor superfamily. The primary function of the encoded transmembrane protein is the induction of apoptosis triggered by binding to FAS. The FAS/FASLG signaling pathway is essential for immune system regulation, including activation-induced cell death (AICD) of T cells and cytotoxic T lymphocyte induced cell death. It has also been implicated in the progression of several cancers. Defects in this gene may be related to some cases of systemic lupus erythematosus (SLE). Alternatively spliced transcript variants have been described.
38	1	HTRA2	HtrA serine peptidase 2 provided by HGNC	This gene encodes a serine protease. The protein has been localized in the endoplasmic reticulum and interacts with an alternatively spliced form of mitogen-activated protein kinase 14. The protein has also been localized to the mitochondria with release to the cytosol following apoptotic stimulus. The protein is thought to induce apoptosis by binding the apoptosis inhibitory protein baculoviral IAP repeat-containing 4. Nuclear localization of this protein has also been observed. Alternate splicing of this gene results in two transcript variants encoding different isoforms. Additional transcript variants have been described, but their full-length sequences have not been determined.
39	1	IGF1	insulin-like growth factor 1 (somatomedin C) provided by HGNC	The protein encoded by this gene is similar to insulin in function and structure and is a member of a family of proteins involved in mediating growth and development. The encoded protein is processed from a precursor, bound by a specific receptor, and secreted. Defects in this gene are a cause of insulin-like growth factor I deficiency. Several transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene.

40	1	Hs0060 9566_m	IGF1R	insulin-like growth factor 1 receptor provided by HGNC	This receptor binds insulin-like growth factor with a high affinity. It has tyrosine kinase activity. The insulin-like growth factor I receptor plays a critical role in transformation events. Cleavage of the precursor generates alpha and beta subunits. It is highly overexpressed in most malignant tissues where it functions as an anti-apoptotic agent by enhancing cell survival. Alternatively spliced transcript variants encoding distinct isoforms have been found for this gene.
41	1	Hs0023 3287_m	IKBKB	inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase beta provided by HGNC	The protein encoded by this gene phosphorylates the inhibitor in the inhibitor/NF-kappa-B complex, causing dissociation of the inhibitor and activation of NF-kappa-B. The encoded protein itself is found in a complex of proteins. Several transcript variants, some protein-coding and some not, have been found for this gene.
42	1	Hs0106 3858_m	IKBKE	inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase epsilon provided by HGNC	IKBKE is a noncanonical I-kappa-B (see MIM 164008) kinase (IKK) that is essential for regulating antiviral signaling pathways. IKBKE has also been identified as a breast cancer (MIM 114480) oncogene and is amplified and overexpressed in over 30% of breast carcinomas and breast cancer cell lines (Hutti et al., 2009)
43	1	Hs0041 5849_m	IKBKG	interleukin 6 provided by HGNC	
44	1	Hs0017 4114_m	IL2	interleukin 2 provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a secreted cytokine that is important for the proliferation of T and B lymphocytes. The receptor of this cytokine is a heterotrimeric protein complex whose gamma chain is also shared by interleukin 4 (IL4) and interleukin 7 (IL7). The expression of this gene in mature thymocytes is monoallelic, which represents an unusual regulatory mode for controlling the precise expression of a single gene. The targeted disruption of a similar gene in mice leads to ulcerative colitis-like disease, which suggests an essential role of this gene in the immune response to antigenic stimuli. [provided by RefSeq, Jul 2008]
45	1	Hs0098 5639_m	IL6	interleukin 6 provided by HGNC	This gene encodes a cytokine that functions in inflammation and the maturation of B cells. In addition, the encoded protein has been shown to be an endogenous pyrogen capable of inducing fever in people with autoimmune diseases or infections. The protein is primarily produced at sites of acute and chronic inflammation, where it is secreted into the serum and induces a transcriptional inflammatory response through interleukin 6 receptor, alpha. The functioning of this gene is implicated in a wide variety of inflammation-associated disease states, including susceptibility to diabetes mellitus and systemic juvenile rheumatoid arthritis.
46	1	Hs0091 1700_m	KDR	kinase insert domain receptor provided by HGNC	Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a major growth factor for endothelial cells. This gene encodes one of the two receptors of the VEGF. This receptor, known as kinase insert domain receptor, is a type III receptor tyrosine kinase. It functions as the main mediator of VEGF-induced endothelial proliferation, survival, migration, tubular morphogenesis and sprouting. The signalling and trafficking of this receptor are regulated by multiple factors, including Rab GTPase, P2Y purine nucleotide receptor, integrin alphaVbeta3, T-cell protein tyrosine phosphatase, etc.. Mutations of this gene are implicated in infantile capillary hemangiomas.
47	1	Hs0017 4029_m	KIT	kit oncogene provided by MGI	The c-Kit proto-oncogene is the cellular homolog of the transforming gene of a feline retrovirus (v-Kit). The c-kit protein includes characteristics of a protein kinase transmembrane receptor. Alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene.
48	1	Hs9999 9008_m	MDM2	MDM2 proto-oncogene, E3 ubiquitin protein ligase provided by HGNC	This gene encodes a nuclear-localized E3 ubiquitin ligase. The encoded protein can promote tumor formation by targeting tumor suppressor proteins, such as p53, for proteasomal degradation. This gene is itself transcriptionally-regulated by p53. Overexpression or amplification of this locus is detected in a variety of different cancers. There is a pseudogene for this gene on chromosome 2. Alternative splicing results in a multitude of transcript variants, many of which may be expressed only in tumor cells.
49	1	Hs0017 9845_m	MET	MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase provided by HGNC	The proto-oncogene MET product is the hepatocyte growth factor receptor and encodes tyrosine-kinase activity. The primary single chain precursor protein is post-translationally cleaved to produce the alpha and beta subunits, which are disulfide linked to form the mature receptor. Various mutations in the MET gene are associated with papillary renal carcinoma.
50	1	Hs0076 5730_m	NFKB1	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1 provided by HGNC	This gene encodes a 105 kD protein which can undergo cotranslational processing by the 26S proteasome to produce a 50 kD protein. The 105 kD protein is a Rel protein-specific transcription inhibitor and the 50 kD protein is a DNA binding subunit of the NF-kappa-B (NFKB) protein complex. NFKB is a transcription regulator that is activated by various intra- and extra-cellular stimuli such as cytokines, oxidant-free radicals, ultraviolet irradiation, and bacterial or viral products. Activated NFKB translocates into the nucleus and stimulates the expression of genes involved in a wide variety of biological functions. Inappropriate activation of NFKB has been associated with a number of inflammatory diseases while persistent inhibition of NFKB leads to inappropriate immune cell development or delayed cell growth.

51	1	NFKB2	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 2 (p49/p100)provided by HGNC	This gene encodes a subunit of the transcription factor complex nuclear factor-kappa-B (NFkB). The NFkB complex is expressed in numerous cell types and functions as a central activator of genes involved in inflammation and immune function. The protein encoded by this gene can function as both a transcriptional activator or repressor depending on its dimerization partner. The p100 full-length protein is co-translationally processed into a p52 active form. Chromosomal rearrangements and translocations of this locus have been observed in B cell lymphomas, some of which may result in the formation of fusion proteins.
52	1	NFKBIA	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alphaprovided by HGNC	This gene encodes a member of the NF-kappa-B inhibitor family, which contain multiple ankrin repeat domains. The encoded protein interacts with REL dimers to inhibit NF-kappa-B/REL complexes which are involved in inflammatory responses. The encoded protein moves between the cytoplasm and the nucleus via a nuclear localization signal and CRM1-mediated nuclear export. Mutations in this gene have been found in ectodermal dysplasia anhidrotic with T-cell immunodeficiency autosomal dominant disease.
53	1	NFKBIB	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, betaprovided by HGNC	The protein encoded by this gene belongs to the NF-kappa-B inhibitor family, which inhibit NF-kappa-B by complexing with, and trapping it in the cytoplasm. Phosphorylation of serine residues on these proteins by kinases marks them for destruction via the ubiquitination pathway, thereby allowing activation of the NF-kappa-B, which translocates to the nucleus to function as a transcription factor. Alternatively spliced transcript variants have been found for this gene.
54	1	NFKBIE	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, epsilonprovided by HGNC	The protein encoded by this gene binds to components of NF-kappa-B, trapping the complex in the cytoplasm and preventing it from activating genes in the nucleus. Phosphorylation of the encoded protein targets it for destruction by the ubiquitin pathway, which activates NF-kappa-B by making it available to translocate to the nucleus.
55	1	P53AIP1	tumor protein p53 regulated apoptosis inducing protein 1provided by HGNC	This gene is specifically expressed in the thymus, and encodes a protein that is localized to the mitochondrion. The expression of this gene is inducible by p53, and it is thought to play an important role in mediating p53-dependent apoptosis.
56	1	PARP1	poly (ADP-ribose) polymerase 1provided by HGNC	This gene encodes a chromatin-associated enzyme, poly(ADP-ribose)transferase, which modifies various nuclear proteins by poly(ADP-ribose)ation. The modification is dependent on DNA and is involved in the regulation of various important cellular processes such as differentiation, proliferation, and tumor transformation and also in the regulation of the molecular events involved in the recovery of cell from DNA damage. In addition, this enzyme may be the site of mutation in Fanconi anemia, and may participate in the pathophysiology of type I diabetes.
57	1	PARP2	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 2provided by MGI	
58	1	PARP3	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 3provided by HGNC	The protein encoded by this gene belongs to the PARP family. These enzymes modify nuclear proteins by poly-ADP-ribosylation, which is required for DNA repair, regulation of apoptosis, and maintenance of genomic stability. This gene encodes the poly(ADP-ribose)transferase 3, which is preferentially localized to the daughter centriole throughout the cell cycle. Alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been identified.
59	1	PARP4	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 4provided by HGNC	This gene encodes poly(ADP-ribose)transferase-like 1 protein, which is capable of catalyzing a poly(ADP-ribose)ation reaction. This protein has a catalytic domain which is homologous to that of poly (ADP-ribose)l transferase, but lacks an N-terminal DNA binding domain which activates the C-terminal catalytic domain of poly (ADP-ribose)l transferase. Since this protein is not capable of binding DNA directly, its transferase activity may be activated by other factors such as protein-protein interaction mediated by the extensive carboxyl terminus.
60	1	PIK3CA	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alphaprovided by HGNC	Phosphatidylinositol 3-kinase is composed of an 85 kDa regulatory subunit and a 110 kDa catalytic subunit. The protein encoded by this gene represents the catalytic subunit, which uses ATP to phosphorylate PtdIns, PtdIns4P and PtdIns(4,5)P2. This gene has been found to be oncogenic and has been implicated in cervical cancers. [provided by RefSeq, Jul 2008]
61	1	PIK3CB	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit betaprovided by HGNC	This gene encodes an isoform of the catalytic subunit of phosphoinositide 3-kinase (PI3K). These kinases are important in signaling pathways involving receptors on the outer membrane of eukaryotic cells and are named for their catalytic subunit. The encoded protein is the catalytic subunit for PI3Kbeta (PI3KB). PI3KB has been shown to be part of the activation pathway in neutrophils which have bound immune complexes at sites of injury or infection.
62	1	PIK3CD	phosphatidylinositol 3-kinase catalytic delta polypeptideprovided by MGI	

63	1	Hs0038 1459_m	PIK3R1	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha) provided by HGNC	Phosphatidylinositol 3-kinase phosphorylates the inositol ring of phosphatidylinositol at the 3-prime position. This gene encodes the 85 kD regulatory subunit. Phosphatidylinositol 3-kinase plays an important role in the metabolic actions of insulin, and a mutation in this gene has been associated with insulin resistance.
64	1	Hs0017 8181_m	PIK3R2	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 2 (beta) provided by HGNC	Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) is a lipid kinase that phosphorylates phosphatidylinositol and similar compounds, creating second messengers important in growth signaling pathways. The protein encoded by this gene is a regulatory component of PI3K.
65	1	Hs0056 0402_m	PMAIP1	phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1 provided by HGNC	
66	1	Hs0023 4593_m	PPID	peptidylprolyl isomerase provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a member of the peptidyl-prolyl cis-trans isomerase (PPIase) family. PPIases catalyze the cis-trans isomerization of proline imidic peptide bonds in oligopeptides and accelerate the folding of proteins. This protein has been shown to possess PPIase activity and, similar to other family members, can bind to the immunosuppressant cyclosporin A.
67	1	Hs0017 6973_m	PRKCA	protein kinase C, alpha provided by HGNC	The protein encoded by this gene is one of the PKC family members. This kinase has been reported to play roles in many different cellular processes, such as cell adhesion, cell transformation, cell cycle checkpoint, and cell volume control. Knockout studies in mice suggest that this kinase may be a fundamental regulator of cardiac contractility and Ca(2+) handling in myocytes.
68	1	Hs0017 6998_m	PRKCB	protein kinase C, beta provided by HGNC	Each member of the PKC family has a specific expression profile and is believed to play a distinct role in cells. The protein encoded by this gene is one of the PKC family members. This protein kinase has been reported to be involved in many different cellular functions, such as B cell activation, apoptosis induction, endothelial cell proliferation, and intestinal sugar absorption. Studies in mice also suggest that this kinase may also regulate neuronal functions and correlate fear-induced conflict behavior after stress.
69	1	Hs0109 0047_m	PRKCD	protein kinase C, delta provided by HGNC	Protein kinase C (PKC) is a family of serine- and threonine-specific protein kinases that can be activated by calcium and the second messenger diacylglycerol. PKC family members phosphorylate a wide variety of protein targets and are known to be involved in diverse cellular signaling pathways. PKC family members also serve as major receptors for phorbol esters, a class of tumor promoters. Each member of the PKC family has a specific expression profile and is believed to play distinct roles in cells. The protein encoded by this gene is one of the PKC family members. Studies both in human and mice demonstrate that this kinase is involved in B cell signaling and in the regulation of growth, apoptosis, and differentiation of a variety of cell types. Alternatively spliced transcript variants encoding the same protein have been observed.
70	1	Hs0017 8455_m	PRKCE	protein kinase C, epsilon provided by HGNC	Protein kinase C (PKC) is a family of serine- and threonine-specific protein kinases that can be activated by calcium and the second messenger diacylglycerol. PKC family members phosphorylate a wide variety of protein targets and are known to be involved in diverse cellular signaling pathways. PKC family members also serve as major receptors for phorbol esters, a class of tumor promoters. Each member of the PKC family has a specific expression profile and is believed to play a distinct role in cells. The protein encoded by this gene is one of the PKC family members. This kinase has been shown to be involved in many different cellular functions, such as neuron channel activation, apoptosis, cardioprotection from ischemia, heat shock response, as well as insulin exocytosis. Knockout studies in mice suggest that this kinase is important for lipopolysaccharide (LPS)-mediated signaling in activated macrophages and may also play a role in controlling anxiety-like behavior. [provided by RefSeq, Jul 2008]
71	1	Hs0017 7051_m	PRKCZ	protein kinase C, zeta provided by HGNC	Protein kinase C (PKC) zeta is a member of the PKC family of serine/threonine kinases which are involved in a variety of cellular processes such as proliferation, differentiation and secretion. Unlike the classical PKC isoenzymes which are calcium-dependent, PKC zeta exhibits a kinase activity which is independent of calcium and diacylglycerol but not of phosphatidylserine.
72	1	Hs0096 8436_m	REL	v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog provided by HGNC	This gene encodes a protein that belongs to the Rel homology domain/immunoglobulin-like fold, plexin, transcription factor (RHD/IPT) family. Members of this family regulate genes involved in apoptosis, inflammation, the immune response, and oncogenic processes. This proto-oncogene plays a role in the survival and proliferation of B lymphocytes. Mutation or amplification of this gene is associated with B-cell lymphomas, including Hodgkin's lymphoma. Single nucleotide polymorphisms in this gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and rheumatoid arthritis. Alternative splicing results in multiple transcript variants encoding different isoforms.
73	1	Hs0015 3294_m	RELA	v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog provided by HGNC	NF-kappa-B is composed of NFKB1 or NFKB2 bound to either REL, RELA, or RELB. The most abundant form of NF-kappa-B is NFKB1 complexed with the product of this gene, RELA.
74	1	Hs0023 2399_m	RELB	v-rel avian reticuloendotheliosis viral (v-rel) oncogene related B provided by MGI	NF-kappa-B is composed of NFKB1 or NFKB2 bound to either REL, RELA, or RELB.

75	1	Hs0016 9407_m	RIPK1	receptor (TNFRSF)- interacting serine- threonine kinase 1provided by HGNC	
76	1	Hs0017 7257_m	RPS6K A1	ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 1provided by HGNC	This gene encodes a member of the RSK (ribosomal S6 kinase) family of serine/threonine kinases. This kinase contains 2 nonidentical kinase catalytic domains and phosphorylates various substrates, including members of the mitogen-activated kinase (MAPK) signalling pathway. The activity of this protein has been implicated in controlling cell growth and differentiation.
77	1	Hs0017 9731_m	RPS6K A2	ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 2provided by HGNC	This gene encodes a member of the RSK (ribosomal S6 kinase) family of serine/threonine kinases. This kinase contains 2 non-identical kinase catalytic domains and phosphorylates various substrates, including members of the mitogen-activated kinase (MAPK) signalling pathway. The activity of this protein has been implicated in controlling cell growth and differentiation.
78	1	Hs0017 7936_m	RPS6K A3	ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 3provided by HGNC	This gene encodes a member of the RSK (ribosomal S6 kinase) family of serine/threonine kinases. This kinase contains 2 non-identical kinase catalytic domains and phosphorylates various substrates, including members of the mitogen-activated kinase (MAPK) signalling pathway. The activity of this protein has been implicated in controlling cell growth and differentiation. Mutations in this gene have been associated with Coffin-Lowry syndrome (CLS).
79	1	Hs0017 7670_m	RPS6K A4	ribosomal protein S6 kinase, polypeptide 4provided by MGI	
80	1	Hs0017 8054_m	RPS6K A5	ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 5provided by HGNC	
81	1	Hs0015 4037_m	SLC25A 4	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; adenine nucleotide translocator), member 4provided by HGNC	This gene is a member of the mitochondrial carrier subfamily of solute carrier protein genes. The product of this gene functions as a gated pore that translocates ADP from the cytoplasm into the mitochondrial matrix and ATP from the mitochondrial matrix into the cytoplasm. The protein forms a homodimer embedded in the inner mitochondria membrane. Mutations in this gene have been shown to result in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia and familial hypertrophic cardiomyopathy.
82	4499_g15	Hs0085	SLC25A 5	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; adenine nucleotide translocator), member 5provided by HGNC	This gene is a member of the mitochondrial carrier subfamily of solute carrier protein genes. The product of this gene functions as a gated pore that translocates ADP from the cytoplasm into the mitochondrial matrix and ATP from the mitochondrial matrix into the cytoplasm. The protein forms a homodimer embedded in the inner mitochondria membrane. Suppressed expression of this gene has been shown to induce apoptosis and inhibit tumor growth.
83	5067_s16	Hs0074	SLC25A 6	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; adenine nucleotide translocator), member 6provided by HGNC	Is a member of the mitochondrial carrier subfamily of solute carrier protein genes, functions as a gated pore that translocates ADP from the cytoplasm into the mitochondrial matrix and ATP from the mitochondrial matrix into the cytoplasm. The protein is implicated in the function of the permeability transition pore complex (PTPC), which regulates the release of mitochondrial products that induce apoptosis.
84	1	Hs0099 8133_m	TGFB1	transforming growth factor, beta 1provided by HGNC	Encodes a member of the transforming growth factor beta (TGFB) family of cytokines, which are multifunctional peptides that regulate proliferation, differentiation, adhesion, migration, and other functions in many cell types. Many cells have TGFB receptors, and the protein positively and negatively regulates many other growth factors. This gene is frequently upregulated in tumor cells, and mutations in this gene result in Camurati-Engelmann disease.
85	1	Hs0017 4128_m	TNF	tumor necrosis factorprovided by HGNC	This gene encodes a multifunctional proinflammatory cytokine that belongs to the tumor necrosis factor (TNF) superfamily. This cytokine is mainly secreted by macrophages. It can bind to, and thus functions through its receptors TNFRSF1A/TNFR1 and TNFRSF1B/TNFR. This cytokine is involved in the regulation of a wide spectrum of biological processes including cell proliferation, differentiation, apoptosis, lipid metabolism, and coagulation. This cytokine has been implicated in a variety of diseases, including autoimmune diseases, insulin resistance, and cancer. Knockout studies in mice also suggested the neuroprotective function of this cytokine.
86	1	Hs0026 9492_m	TNFRS F10A	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a member of the TNF-receptor superfamily. This receptor is activated by tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TNFSF10/TRAIL), and thus transduces cell death signal and induces cell apoptosis. Studies with FADD-deficient mice suggested that FADD, a death domain containing adaptor protein, is required for the apoptosis mediated by this protein.
87	1	Hs0053 3560_m	TNFRS F1A	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1Aprovided by HGNC	The protein encoded by this gene is a member of the TNF-receptor superfamily. This receptor can activate NF-kappaB, mediate apoptosis, and function as a regulator of inflammation.
88	1	Hs0023 4356_m	TNFSF1 0	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 10provided by HGNC	Is a cytokine that belongs to the tumor necrosis factor (TNF) ligand family. This protein preferentially induces apoptosis in transformed and tumor cells, but does not appear to kill normal cells although it is expressed at a significant level in most normal tissues.

89	Hs0061 1242_m 1	TNFSF1 2	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 12 provided by HGNC	Is a cytokine that belongs to the tumor necrosis factor (TNF) ligand family. This protein is a ligand for the FN14/TWEAKR receptor. This cytokine has overlapping signaling functions with TNF, but displays a much wider tissue distribution. This cytokine, which exists in both membrane-bound and secreted forms, can induce apoptosis via multiple pathways of cell death in a cell type-specific manner. This cytokine is also found to promote proliferation and migration of endothelial cells, and thus acts as a regulator of angiogenesis.
90	Hs0103 4249_m 1	TP53	tumor protein p53 provided by HGNC	Encodes a tumor suppressor protein containing transcriptional activation, DNA binding, and oligomerization domains. The encoded protein responds to diverse cellular stresses to regulate expression of target genes, thereby inducing cell cycle arrest, apoptosis, senescence, DNA repair, or changes in metabolism. Mutations in this gene are associated with a variety of human cancers, including hereditary cancers such as Li-Fraumeni syndrome.
91	Hs0018 2558_m 1	TRADD	TNFRSF1A-associated via death domain provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a death domain containing adaptor molecule that interacts with TNFRSF1A/TNFR1 and mediates programmed cell death signaling and NF-kappaB activation.
92	Hs0018 4192_m 1	TRAF2	TNF receptor-associated factor 2 provided by HGNC	Is a member of the TNF receptor associated factor (TRAF) protein family. TRAF proteins associate with, and mediate the signal transduction from members of the TNF receptor superfamily.. This protein is required for TNF-alpha-mediated activation of MAPK8/JNK and NF-kappaB. The protein complex formed by this protein and TRAF1 interacts with the inhibitor-of-apoptosis proteins (IAPs), and functions as a mediator of the anti-apoptotic signals from TNF receptors.
93	Hs0055 9362_m 1	TSPO	translocator protein (18kDa) provided by HGNC	The protein is a key factor in the flow of cholesterol into mitochondria to permit the initiation of steroid hormone synthesis.
94	Hs0101 9083_m 1	VDAC1	voltage-dependent anion channel 1 provided by HGNC	Encodes a voltage-dependent anion channel protein that is a major component of the outer mitochondrial membrane, facilitates the exchange of metabolites and ions across the outer mitochondrial membrane and may regulate mitochondrial functions. This protein also forms channels in the plasma membrane and may be involved in transmembrane electron transport.
95	Hs0076 2994_s1	VDAC2	voltage-dependent anion channel 2 provided by HGNC	Encodes a member of the voltage-dependent anion channel pore-forming family of proteins that are considered the main pathway for metabolite diffusion across the mitochondrial outer membrane, thought to be involved in the mitochondrial apoptotic pathway via regulation of BCL2-antagonist/killer 1 protein activity.
96	Hs0036 6592_m 1	VDAC3	voltage-dependent anion channel 3 provided by HGNC	Encodes a voltage-dependent anion channel (VDAC), and belongs to the mitochondrial porin family. VDACS are small, integral membrane proteins that traverse the outer mitochondrial membrane and conduct ATP and other small metabolites. Bind several kinases of intermediary metabolism, thought to be involved in translocation of adenine nucleotides, and are hypothesized to form part of the mitochondrial permeability transition pore, which results in the release of cytochrome c at the onset of apoptotic cell death.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

TaqMan® Array Plate

Pathway

Human_Nfkb

Format

96

Endogenous controls denoted with a lighter background

Well Position	Assay ID	Gene Symbol	Gene Name	Gene Function
A01	Hs99999901_s1	18S	RNA, 18S ribosomal 5provided by HGNC	This gene represents the portion of one rDNA repeat which encodes an 18S rRNA. Serves as control in the assay.
A02	Hs99999905_m1	GAPDH	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase provided by HGNC	The encoded protein has been identified as a moonlighting protein based on its ability to perform mechanistically distinct functions. The product of this gene catalyzes an important energy-yielding step in carbohydrate metabolism, the reversible oxidative phosphorylation of glyceraldehyde-3-phosphate in the presence of inorganic phosphate and nicotinamide adenine dinucleotide (NAD). The encoded protein has additionally been identified to have uracil DNA glycosylase activity in the nucleus. Also, this protein contains a peptide that has antimicrobial activity against E. coli, P. aeruginosa, and C. albicans. Studies of a similar protein in mouse have assigned a variety of additional functions including nitrosylation of nuclear proteins, the regulation of mRNA stability, and acting as a transferrin receptor on the cell surface of macrophage. Many pseudogenes similar to this locus are present in the human genome. Alternative splicing results in multiple transcript variants.
A03	Hs99999909_m1	HPRT	hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1 provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a transferase, which catalyzes conversion of hypoxanthine to inosine monophosphate and guanine to guanosine monophosphate via transfer of the 5-phosphoribosyl group from 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate. This enzyme plays a central role in the generation of purine nucleotides through the purine salvage pathway. Mutations in this gene result in Lesch-Nyhan syndrome or gout.
A04	Hs99999908_m1	GUSB	glucuronidase betaprovided by HGNC	This gene encodes a hydrolase that degrades glycosaminoglycans, including heparan sulfate, dermatan sulfate, and chondroitin-4,6-sulfate. The enzyme forms a homotetramer that is localized to the lysosome. Mutations in this gene result in mucopolysaccharidosis type VII. Alternative splicing results in multiple transcript variants. There are many pseudogenes of this locus in the human genome.
A05	Hs00152939_m1	TLR4	toll-like receptor 4 provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a member of the Toll-like receptor (TLR) family which plays a fundamental role in pathogen recognition and activation of innate immunity. TLRs are highly conserved from Drosophila to humans and share structural and functional similarities. They recognize pathogen-associated molecular patterns that are expressed on infectious agents, and mediate the production of cytokines necessary for the development of effective immunity. The various TLRs exhibit different patterns of expression. This receptor has been implicated in signal transduction events induced by lipopolysaccharide (LPS) found in most gram-negative bacteria. Mutations in this gene have been associated with differences in LPS responsiveness. Multiple transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene.
A06	Hs00607866_m1	TLR8	toll-like receptor 8 provided by HGNC	The protein encoded by this gene is a member of the Toll-like receptor (TLR) family which plays a fundamental role in pathogen recognition and activation of innate immunity. TLRs are highly conserved from Drosophila to humans and share structural and functional similarities. They recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) that are expressed on infectious agents, and mediate the production of cytokines necessary for the development of effective immunity. The various TLRs exhibit different patterns of expression. This gene is predominantly

			expressed in lung and peripheral blood leukocytes, and lies in close proximity to another family member, TLR7, on chromosome X.
A07	Hs00153133_m1 2	PTGS	<p>Prostaglandin-endoperoxide synthase (PTGS), also known as cyclooxygenase, is the key enzyme in prostaglandin biosynthesis, and acts both as a dioxygenase and as a peroxidase. There are two isozymes of PTGS: a constitutive PTGS1 and an inducible PTGS2, which differ in their regulation of expression and tissue distribution. This gene encodes the inducible isozyme. It is regulated by specific stimulatory events, suggesting that it is responsible for the prostanoid biosynthesis involved in inflammation and mitogenesis. [provided by RefSeq, Feb 2009]</p> <p>prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase) provided by HGNC</p>
A08	Hs00153283_m1 A	NFKB1	<p>This gene encodes a member of the NF-kappa-B inhibitor family, which contain multiple ankrin repeat domains. The encoded protein interacts with REL dimers to inhibit NF-kappa-B/REL complexes which are involved in inflammatory responses. The encoded protein moves between the cytoplasm and the nucleus via a nuclear localization signal and CRM1-mediated nuclear export. Mutations in this gene have been found in ectodermal dysplasia anhidrotic with T-cell immunodeficiency autosomal dominant disease. [provided by RefSeq, Aug 2011]</p> <p>nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha provided by HGNC</p>
A09	Hs00153294_m1	RELA	<p>NF-kappa-B is a ubiquitous transcription factor involved in several biological processes. It is held in the cytoplasm in an inactive state by specific inhibitors. Upon degradation of the inhibitor, NF-kappa-B moves to the nucleus and activates transcription of specific genes. NF-kappa-B is composed of NFKB1 or NFKB2 bound to either REL, RELA, or RELB. The most abundant form of NF-kappa-B is NFKB1 complexed with the product of this gene, RELA. Four transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene. [provided by RefSeq, Sep 2011]</p> <p>v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A provided by HGNC</p>
A10	Hs00153408_m1	MYC	<p>The protein encoded by this gene is a multifunctional, nuclear phosphoprotein that plays a role in cell cycle progression, apoptosis and cellular transformation. It functions as a transcription factor that regulates transcription of specific target genes. Mutations, overexpression, rearrangement and translocation of this gene have been associated with a variety of hematopoietic tumors, leukemias and lymphomas, including Burkitt lymphoma. There is evidence to show that alternative translation initiations from an upstream, in-frame non-AUG (CUG) and a downstream AUG start site result in the production of two isoforms with distinct N-termini. The synthesis of non-AUG initiated protein is suppressed in Burkitt's lymphomas, suggesting its importance in the normal function of this gene. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog provided by HGNC</p>
A11	Hs00155570_m1	IRAK1	<p>This gene encodes the interleukin-1 receptor-associated kinase 1, one of two putative serine/threonine kinases that become associated with the interleukin-1 receptor (IL1R) upon stimulation. This gene is partially responsible for IL1-induced upregulation of the transcription factor NF-kappa B. Alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>interleukin-1 receptor-associated kinase 1 provided by HGNC</p>
A12	Hs00158922_m1	LTBR	<p>This gene encodes a member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. The major ligands of this receptor include lymphotoxin alpha/beta and tumor necrosis factor ligand superfamily member 14. The encoded protein plays a role in signalling during the development of lymphoid and other organs, lipid metabolism, immune response, and programmed cell death. Activity of this receptor has also been linked to carcinogenesis. Alternatively spliced transcript variants encoding multiple isoforms have been observed. [provided by RefSeq, Aug 2012]</p> <p>lymphotoxin beta receptor (TNFR superfamily member 3) provided by HGNC</p>
B01	Hs00164932_m1	ICAM1	<p>This gene encodes a cell surface glycoprotein which is typically expressed on endothelial cells and cells of the immune system. It binds to integrins of type CD11a / CD18, or CD11b / CD18 and is also exploited by Rhinovirus as a receptor. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>intercellular adhesion molecule 1 provided by HGNC</p>

B02	Hs00167248_m1 NOS2	nitric oxide synthase 2, inducible provided by HGNC	<p>Nitric oxide is a reactive free radical which acts as a biologic mediator in several processes, including neurotransmission and antimicrobial and antitumoral activities. This gene encodes a nitric oxide synthase which is expressed in liver and is inducible by a combination of lipopolysaccharide and certain cytokines. Three related pseudogenes are located within the Smith-Magenis syndrome region on chromosome 17. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>This gene encodes a cytokine receptor that belongs to the interleukin-1 receptor family. The encoded protein is a receptor for interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist. It is an important mediator involved in many cytokine-induced immune and inflammatory responses. This gene is located in a cluster of related cytokine receptor genes on chromosome 2q12. [provided by RefSeq, Dec 2013]</p>
B03	Hs00168392_m1 IL1R1	interleukin 1 receptor, type 1 provided by HGNC	<p>This gene encodes a subunit of a cytokine that acts on T and natural killer cells, and has a broad array of biological activities. The cytokine is a disulfide-linked heterodimer composed of the 35-kD subunit encoded by this gene, and a 40-kD subunit that is a member of the cytokine receptor family. This cytokine is required for the T-cell-independent induction of interferon (IFN)-gamma, and is important for the differentiation of both Th1 and Th2 cells. The responses of lymphocytes to this cytokine are mediated by the activator of transcription protein STAT4. Nitric oxide synthase 2A (NOS2A/NOS2) is found to be required for the signaling process of this cytokine in innate immunity. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
B04	Hs00168405_m1 IL12A	interleukin 12A provided by HGNC	
B05	Hs00169407_m1 RIPK1	receptor (TNFRSF)-interacting serine-threonine kinase 1 provided by HGNC	
B06	Hs00171125_m1 CCL20	chemokine (C-C motif) ligand 20 provided by HGNC	<p>This antimicrobial gene belongs to the subfamily of small cytokine CC genes. Cytokines are a family of secreted proteins involved in immunoregulatory and inflammatory processes. The CC cytokines are proteins characterized by two adjacent cysteines. The protein encoded by this gene displays chemotactic activity for lymphocytes and can repress proliferation of myeloid progenitors. Two transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene. [provided by RefSeq, Sep 2014]</p>
B07	Hs00171266_m1 CSF2	colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage) provided by HGNC	<p>The protein encoded by this gene is a cytokine that controls the production, differentiation, and function of granulocytes and macrophages. The active form of the protein is found extracellularly as a homodimer. This gene has been localized to a cluster of related genes at chromosome region 5q31, which is known to be associated with interstitial deletions in the 5q- syndrome and acute myelogenous leukemia. Other genes in the cluster include those encoding interleukins 4, 5, and 13. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
B08	Hs00174057_m1 SELE	selectin E provided by HGNC	<p>he protein encoded by this gene is found in cytokine-stimulated endothelial cells and is thought to be responsible for the accumulation of blood leukocytes at sites of inflammation by mediating the adhesion of cells to the vascular lining. It exhibits structural features such as the presence of lectin- and EGF-like domains followed by short consensus repeat (SCR) domains that contain 6 conserved cysteine residues. These proteins are part of the selectin family of cell adhesion molecules. Adhesion molecules participate in the interaction between leukocytes and the endothelium and appear to be involved in the pathogenesis of atherosclerosis. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
B09	Hs00174086_m1 IL10	interleukin 10 provided by HGNC	<p>The protein encoded by this gene is a cytokine produced primarily by monocytes and to a lesser extent by lymphocytes. This cytokine has pleiotropic effects in immunoregulation and inflammation. It down-regulates the expression of Th1 cytokines, MHC class II Ags, and costimulatory molecules on macrophages. It also enhances B cell survival, proliferation, and antibody production. This cytokine can block NF-kappa B activity, and is involved in the regulation of the JAK-STAT signaling pathway. Knockout studies in mice suggested the function of this cytokine as an essential immunoregulator in the intestinal tract. Mutations in this gene are</p>

			associated with an increased susceptibility to HIV-1 infection and rheumatoid arthritis.[provided by RefSeq, May 2011]
B10	Hs00174092_m1 IL1A	interleukin 1, alpha provided by HGNC	<p>The protein encoded by this gene is a member of the interleukin 1 cytokine family. This cytokine is a pleiotropic cytokine involved in various immune responses, inflammatory processes, and hematopoiesis. This cytokine is produced by monocytes and macrophages as a proprotein, which is proteolytically processed and released in response to cell injury, and thus induces apoptosis. This gene and eight other interleukin 1 family genes form a cytokine gene cluster on chromosome 2. It has been suggested that the polymorphism of these genes is associated with rheumatoid arthritis and Alzheimer's disease. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>The protein encoded by this gene is a member of the interleukin 1 cytokine family. This cytokine is produced by activated macrophages as a proprotein, which is proteolytically processed to its active form by caspase 1 (CASP1/ICE). This cytokine is an important mediator of the inflammatory response, and is involved in a variety of cellular activities, including cell proliferation, differentiation, and apoptosis. The induction of cyclooxygenase-2 (PTGS2/COX2) by this cytokine in the central nervous system (CNS) is found to contribute to inflammatory pain hypersensitivity. This gene and eight other interleukin 1 family genes form a cytokine gene cluster on chromosome 2. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
B11	Hs00174097_m1 IL1B	interleukin 1, beta provided by HGNC	<p>The protein encoded by this gene is a member of the interleukin 1 cytokine family. This cytokine is produced by activated macrophages as a proprotein, which is proteolytically processed to its active form by caspase 1 (CASP1/ICE). This cytokine is an important mediator of the inflammatory response, and is involved in a variety of cellular activities, including cell proliferation, differentiation, and apoptosis. The induction of cyclooxygenase-2 (PTGS2/COX2) by this cytokine in the central nervous system (CNS) is found to contribute to inflammatory pain hypersensitivity. This gene and eight other interleukin 1 family genes form a cytokine gene cluster on chromosome 2. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
B12	Hs00174103_m1 IL8	interleukin 1, beta provided by HGNC	<p>The protein encoded by this gene is a secreted cytokine that is important for the proliferation of T and B lymphocytes. The receptor of this cytokine is a heterotrimeric protein complex whose gamma chain is also shared by interleukin 4 (IL4) and interleukin 7 (IL7). The expression of this gene in mature thymocytes is monoallelic, which represents an unusual regulatory mode for controlling the precise expression of a single gene. The targeted disruption of a similar gene in mice leads to ulcerative colitis-like disease, which suggests an essential role of this gene in the immune response to antigenic stimuli. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
C01	Hs00174114_m1 IL2	interleukin 2 provided by HGNC	<p>This gene encodes a multifunctional proinflammatory cytokine that belongs to the tumor necrosis factor (TNF) superfamily. This cytokine is mainly secreted by macrophages. It can bind to, and thus functions through its receptors TNFRSF1A/TNFR1 and TNFRSF1B/TNFR2. This cytokine is involved in the regulation of a wide spectrum of biological processes including cell proliferation, differentiation, apoptosis, lipid metabolism, and coagulation. This cytokine has been implicated in a variety of diseases, including autoimmune diseases, insulin resistance, and cancer. Knockout studies in mice also suggested the neuroprotective function of this cytokine. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
C02	Hs00174128_m1 TNF	tumor necrosis factor provided by HGNC	<p>This gene encodes a cytokine that functions in inflammation and the maturation of B cells. In addition, the encoded protein has been shown to be an endogenous pyrogen capable of inducing fever in people with autoimmune diseases or infections. The protein is primarily produced at sites of acute and chronic inflammation, where it is secreted into the serum and induces a transcriptional inflammatory response through interleukin 6 receptor, alpha. The functioning of this gene is implicated in a wide variety of</p>
C03	Hs00174131_m1 IL6	interleukin 6 provided by HGNC	

			inflammation-associated disease states, including susceptibility to diabetes mellitus and systemic juvenile rheumatoid arthritis. [provided by RefSeq, Jun 2011]
C04	Hs00174164_m1	CSF1	<p>colony stimulating factor 1 (macrophage) provided by HGNC</p> <p>The protein encoded by this gene is a cytokine that controls the production, differentiation, and function of macrophages. The active form of the protein is found extracellularly as a disulfide-linked homodimer, and is thought to be produced by proteolytic cleavage of membrane-bound precursors. The encoded protein may be involved in development of the placenta. Alternate splicing results in multiple transcript variants. [provided by RefSeq, Sep 2011]</p> <p>This gene encodes a subunit of the transcription factor complex nuclear factor-kappa-B (NFkB). The NFkB complex is expressed in numerous cell types and functions as a central activator of genes involved in inflammation and immune function. The protein encoded by this gene can function as both a transcriptional activator or repressor depending on its dimerization partner. The p100 full-length protein is co-translationally processed into a p52 active form. Chromosomal rearrangements and translocations of this locus have been observed in B cell lymphomas, some of which may result in the formation of fusion proteins. There is a pseudogene for this gene on chromosome 18. Alternative splicing results in multiple transcript variants. [provided by RefSeq, Dec 2013]</p>
C05	Hs00174517_m1	2 NFKB	<p>nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 2 (p49/p100) provided by HGNC</p> <p>This gene encodes the regulatory subunit of the inhibitor of kappaB kinase (IKK) complex, which activates NF-kappaB resulting in activation of genes involved in inflammation, immunity, cell survival, and other pathways. Mutations in this gene result in incontinentia pigmenti, hypohidrotic ectodermal dysplasia, and several other types of immunodeficiencies. Multiple transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene. A pseudogene highly similar to this locus is located in an adjacent region of the X chromosome. [provided by RefSeq, Aug 2011]</p>
C06	Hs00415849_m1	IKBK	<p>inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase gamma provided by HGNC</p> <p>IRAK2 encodes the interleukin-1 receptor-associated kinase 2, one of two putative serine/threonine kinases that become associated with the interleukin-1 receptor (IL1R) upon stimulation. IRAK2 is reported to participate in the IL-1-induced upregulation of NF-kappaB. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
C07	Hs00176394_m1	IRAK2	<p>interleukin-1 receptor-associated kinase 2 provided by HGNC</p> <p>The protein encoded by this gene is a member of the serine/threonine protein kinase family. This kinase mediates the signaling transduction induced by TGF beta and morphogenetic protein (BMP), and controls a variety of cell functions including transcription regulation and apoptosis. In response to IL-1, this protein forms a kinase complex including TRAF6, MAP3K7P1/TAB1 and MAP3K7P2/TAB2; this complex is required for the activation of nuclear factor kappa B. This kinase can also activate MAPK8/JNK, MAP2K4/MKK4, and thus plays a role in the cell response to environmental stresses. Four alternatively spliced transcript variants encoding distinct isoforms have been reported. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
C08	Hs00177373_m1	MAP3 K7	<p>mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7 provided by HGNC</p> <p>The NF-kappa-B (NFkB) complex of proteins is inhibited by I-kappa-B (IKB) proteins, which inactivate NFkB by trapping it in the cytoplasm. Phosphorylation of serine residues on the IKB proteins by IKB kinases marks them for destruction via the ubiquitination pathway, thereby allowing activation and nuclear translocation of the NFkB complex. The protein encoded by this gene is similar to IKB kinases and can mediate NFkB activation in response to certain growth factors. [provided by RefSeq, Oct 2010]</p>
C09	Hs00177695_m1	MAP3 K14	<p>mitogen-activated protein kinase kinase kinase 14 provided by MGI</p>
C10	Hs00179410_m1	TBK1	<p>TANK-binding kinase 1 provided by HGNC</p>

C11	Hs00180403_m1	BCL3	B-cell CLL/lymphoma 3provided by HGNC	<p>This gene is a proto-oncogene candidate. It is identified by its translocation into the immunoglobulin alpha-locus in some cases of B-cell leukemia. The protein encoded by this gene contains seven ankyrin repeats, which are most closely related to those found in I kappa B proteins. This protein functions as a transcriptional co-activator that activates through its association with NF-kappa B homodimers. The expression of this gene can be induced by NF-kappa B, which forms a part of the autoregulatory loop that controls the nuclear residence of p50 NF-kappa B. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>This gene is a member of the tumor necrosis factor superfamily. The primary function of the encoded transmembrane protein is the induction of apoptosis triggered by binding to FAS. The FAS/FASLG signaling pathway is essential for immune system regulation, including activation-induced cell death (AICD) of T cells and cytotoxic T lymphocyte induced cell death. It has also been implicated in the progression of several cancers. Defects in this gene may be related to some cases of systemic lupus erythematosus (SLE). Alternatively spliced transcript variants have been described. [provided by RefSeq, Nov 2014]</p>
C12	Hs00181225_m1	FASL G	Fas ligand (TNF superfamily, member 6)provided by HGNC	<p>This gene encodes a cytosolic adapter protein that plays a central role in the innate and adaptive immune response. This protein functions as an essential signal transducer in the interleukin-1 and Toll-like receptor signaling pathways. These pathways regulate that activation of numerous proinflammatory genes. The encoded protein consists of an N-terminal death domain and a C-terminal Toll-interleukin1 receptor domain. Patients with defects in this gene have an increased susceptibility to pyogenic bacterial infections. Alternate splicing results in multiple transcript variants. [provided by RefSeq, Feb 2010]</p>
D01	Hs00182082_m1	MYD8 8	myeloid differentiation primary response 88provided by HGNC	<p>The protein encoded by this gene belongs to the NF-kappa-B inhibitor family, which inhibit NF-kappa-B by complexing with, and trapping it in the cytoplasm. Phosphorylation of serine residues on these proteins by kinases marks them for destruction via the ubiquitination pathway, thereby allowing activation of the NF-kappa-B, which translocates to the nucleus to function as a transcription factor. Alternatively spliced transcript variants have been found for this gene.[provided by RefSeq, Jul 2011]</p>
D02	Hs00182115_m1	NFKB1 B	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, betaprovided by HGNC	<p>This gene encodes a member of the F-box protein family which is characterized by an approximately 40 amino acid motif, the F-box. The F-box proteins constitute one of the four subunits of ubiquitin protein ligase complex called SCFs (SKP1-cullin-F-box), which function in phosphorylation-dependent ubiquitination. The F-box proteins are divided into 3 classes: Fbws containing WD-40 domains, Fbbs containing leucine-rich repeats, and Fbxs containing either different protein-protein interaction modules or no recognizable motifs. The protein encoded by this gene belongs to the Fbws class; in addition to an F-box, this protein contains multiple WD-40 repeats. The encoded protein mediates degradation of CD4 via its interaction with HIV-1 Vpu. It has also been shown to ubiquitinate phosphorylated NFKBIA (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha), targeting it for degradation and thus activating nuclear factor kappa-B. Alternatively spliced transcript variants have been described. A related pseudogene exists in chromosome 6. [provided by RefSeq, Mar 2012]</p>
D03	Hs00182707_m1	BTRC	beta-transducin repeat containing E3 ubiquitin protein ligaseprovided by HGNC	<p>The scaffold protein encoded by this gene is a member of the tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) protein family and contains a meprin and TRAF homology (MATH) domain, a RING-type zinc finger, and two TRAF-type zinc fingers. TRAF proteins are associated with, and mediate signal transduction from members of the TNF receptor superfamily. This protein is one of the components of a multiple protein complex which binds to tumor necrosis factor (TNF) receptor cytoplasmic domains and mediates TNF-induced activation. Alternate transcriptional splice variants have been characterized. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
D04	Hs00182979_m1	TRAF5	TNF receptor- associated factor 5provided by HGNC	

			<p>The protein encoded by this gene is a member of the TNF receptor associated factor (TRAF) protein family. TRAF proteins associate with, and mediate the signal transduction from members of the TNF receptor superfamily. This protein directly interacts with TNF receptors, and forms a heterodimeric complex with TRAF1. This protein is required for TNF-alpha-mediated activation of MAPK8/JNK and NF-kappaB. The protein complex formed by this protein and TRAF1 interacts with the inhibitor-of-apoptosis proteins (IAPs), and functions as a mediator of the anti-apoptotic signals from TNF receptors. The interaction of this protein with TRADD, a TNF receptor associated apoptotic signal transducer, ensures the recruitment of IAPs for the direct inhibition of caspase activation. BIRC2/c-IAP1, an apoptosis inhibitor possessing ubiquitin ligase activity, can ubiquitinate and induce the degradation of this protein, and thus potentiate TNF-induced apoptosis. Multiple alternatively spliced transcript variants have been found for this gene, but the biological validity of only one transcript has been determined. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
D05	Hs00184186_m1	TRAF2	<p>TNF receptor-associated factor 2 provided by HGNC</p>
D06	Hs00185658_m1	ZFP36	<p>ZFP36 ring finger protein provided by HGNC</p>
D07	Hs00187192_m1	TNFR SF11A	<p>tumor necrosis factor receptor superfamily, member 11a NFKB activator provided by HGNC</p>
D08	Hs00188486_m1	CD83	<p>CD83 molecule provided by HGNC</p>
D09	Hs00188755_m1	TRAF4	<p>TNF receptor-associated factor 4 provided by HGNC</p>
D10	Hs00194638_m1	TRAF1	<p>TNF receptor-associated factor 1 provided by HGNC</p>

D11	Hs00196143_m1	MAP3K7IP1	<p>The protein encoded by this gene was identified as a regulator of the MAP kinase kinase kinase MAP3K7/TAK1, which is known to mediate various intracellular signaling pathways, such as those induced by TGF beta, interleukin 1, and WNT-1. This protein interacts and thus activates TAK1 kinase. It has been shown that the C-terminal portion of this protein is sufficient for binding and activation of TAK1, while a portion of the N-terminus acts as a dominant-negative inhibitor of TGF beta, suggesting that this protein may function as a mediator between TGF beta receptors and TAK1. This protein can also interact with and activate the mitogen-activated protein kinase 14 (MAPK14/p38alpha), and thus represents an alternative activation pathway, in addition to the MAPKK pathways, which contributes to the biological responses of MAPK14 to various stimuli. Alternatively spliced transcript variants encoding distinct isoforms have been reported. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>TGF-beta activated kinase 1/MAP3K7 binding protein 1 provided by HGNC</p>
D12	Hs00196470_m1	ENPP2	<p>The protein encoded by this gene functions as both a phosphodiesterase, which cleaves phosphodiester bonds at the 5' end of oligonucleotides, and a phospholipase, which catalyzes production of lysophosphatidic acid (LPA) in extracellular fluids. LPA evokes growth factor-like responses including stimulation of cell proliferation and chemotaxis. This gene product stimulates the motility of tumor cells and has angiogenic properties, and its expression is upregulated in several kinds of carcinomas. The gene product is secreted and further processed to make the biologically active form. Several alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been identified. [provided by RefSeq, Aug 2008]</p> <p>ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2 provided by HGNC</p>
E01	Hs00231713_m1	CREB1	<p>This gene encodes a transcription factor that is a member of the leucine zipper family of DNA binding proteins. This protein binds as a homodimer to the cAMP-responsive element, an octameric palindrome. The protein is phosphorylated by several protein kinases, and induces transcription of genes in response to hormonal stimulation of the cAMP pathway. Alternate splicing of this gene results in two transcript variants encoding different isoforms. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>cAMP responsive element binding protein 1 provided by HGNC</p>
E02	Hs00231733_m1	CREB1 BP	<p>This gene is ubiquitously expressed and is involved in the transcriptional coactivation of many different transcription factors. First isolated as a nuclear protein that binds to cAMP-response element binding protein (CREB), this gene is now known to play critical roles in embryonic development, growth control, and homeostasis by coupling chromatin remodeling to transcription factor recognition. The protein encoded by this gene has intrinsic histone acetyltransferase activity and also acts as a scaffold to stabilize additional protein interactions with the transcription complex. This protein acetylates both histone and non-histone proteins. This protein shares regions of very high sequence similarity with protein p300 in its bromodomain, cysteine-histidine-rich regions, and histone acetyltransferase domain. Mutations in this gene cause Rubinstein-Taybi syndrome (RTS). Chromosomal translocations involving this gene have been associated with acute myeloid leukemia. Alternative splicing results in multiple transcript variants encoding different isoforms. [provided by RefSeq, Feb 2009]</p> <p>CREB binding protein provided by HGNC</p>
E03	Hs00232399_m1	RELB	<p>v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog B provided by HGNC</p>

			<p>This gene encodes a subunit of interleukin 12, a cytokine that acts on T and natural killer cells, and has a broad array of biological activities. Interleukin 12 is a disulfide-linked heterodimer composed of the 40 kD cytokine receptor like subunit encoded by this gene, and a 35 kD subunit encoded by IL12A. This cytokine is expressed by activated macrophages that serve as an essential inducer of Th1 cells development. This cytokine has been found to be important for sustaining a sufficient number of memory/effector Th1 cells to mediate long-term protection to an intracellular pathogen. Overexpression of this gene was observed in the central nervous system of patients with multiple sclerosis (MS), suggesting a role of this cytokine in the pathogenesis of the disease. The promoter polymorphism of this gene has been reported to be associated with the severity of atopic and non-atopic asthma in children. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
E04	Hs00233688_m1	IL12B	<p>interleukin 12Bprovided by HGNC</p>
E05	Hs00234140_m1	CCL2	<p>chemokine (C-C motif) ligand 2provided by MGI</p>
E06	Hs00234431_m1	NFKB1 E	<p>nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, epsilonprovided by HGNC</p> <p>The protein encoded by this gene binds to components of NF-kappa-B, trapping the complex in the cytoplasm and preventing it from activating genes in the nucleus. Phosphorylation of the encoded protein targets it for destruction by the ubiquitin pathway, which activates NF-kappa-B by making it available to translocate to the nucleus. [provided by RefSeq, Sep 2011]</p>
E07	Hs00234713_m1	TNFAIP3	<p>tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3provided by HGNC</p> <p>This gene was identified as a gene whose expression is rapidly induced by the tumor necrosis factor (TNF). The protein encoded by this gene is a zinc finger protein and ubiquitin-editing enzyme, and has been shown to inhibit NF-kappa B activation as well as TNF-mediated apoptosis. The encoded protein, which has both ubiquitin ligase and deubiquitinase activities, is involved in the cytokine-mediated immune and inflammatory responses. Several transcript variants encoding the same protein have been found for this gene. [provided by RefSeq, Jul 2012]</p>
E08	Hs00234829_m1	STAT1	<p>signal transducer and activator of transcription 1, 91kDaprovided by HGNC</p> <p>The protein encoded by this gene is a member of the STAT protein family. In response to cytokines and growth factors, STAT family members are phosphorylated by the receptor associated kinases, and then form homo- or heterodimers that translocate to the cell nucleus where they act as transcription activators. This protein can be activated by various ligands including interferon-alpha, interferon-gamma, EGF, PDGF and IL6. This protein mediates the expression of a variety of genes, which is thought to be important for cell viability in response to different cell stimuli and pathogens. Two alternatively spliced transcript variants encoding distinct isoforms have been described. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
E09	Hs00236937_m1	CXCL1	<p>chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha)provided by HGNC</p> <p>This antimicrobial gene encodes a member of the CXC subfamily of chemokines. The encoded protein is a secreted growth factor that signals through the G-protein coupled receptor, CXC receptor 2. This protein plays a role in inflammation and as a chemoattractant for neutrophils. Aberrant expression of this protein is associated with the growth and progression of certain tumors. A naturally occurring processed form of this protein has increased chemotactic activity. Alternate splicing results in coding and non-coding variants of this gene. A pseudogene of this gene is found on chromosome 4. [provided by RefSeq, Sep 2014]</p>
E10	Hs00237035_m1	TRAF3	<p>TNF receptor-associated factor 3provided by HGNC</p> <p>The protein encoded by this gene is a member of the TNF receptor associated factor (TRAF) protein family. TRAF proteins associate with, and mediate the signal transduction from, members of the TNF receptor (TNFR) superfamily. This protein participates in the signal transduction of CD40, a TNFR family member important for the activation of the immune response. This protein is found to be a critical component of the lymphotoxin-beta receptor (LTbetaR) signaling complex, which induces NF-kappaB activation and cell death initiated by LTbeta ligation. Epstein-Barr virus encoded latent infection membrane protein-1 (LMP1) can interact with this and several other members of the TRAF family, which may be essential for the oncogenic effects of LMP1. Several alternatively spliced transcript variants encoding three distinct isoforms have been reported. [provided by RefSeq, Dec 2010]</p>

E11	Hs00243522_m1	TNFS F11	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 11 provided by HGNC	<p>This gene encodes a member of the tumor necrosis factor (TNF) cytokine family which is a ligand for osteoprotegerin and functions as a key factor for osteoclast differentiation and activation. This protein was shown to be a dendritic cell survival factor and is involved in the regulation of T cell-dependent immune response. T cell activation was reported to induce expression of this gene and lead to an increase of osteoclastogenesis and bone loss. This protein was shown to activate antiapoptotic kinase AKT/PKB through a signaling complex involving SRC kinase and tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 6, which indicated this protein may have a role in the regulation of cell apoptosis. Targeted disruption of the related gene in mice led to severe osteopetrosis and a lack of osteoclasts. The deficient mice exhibited defects in early differentiation of T and B lymphocytes, and failed to form lobulo-alveolar mammary structures during pregnancy. Two alternatively spliced transcript variants have been found. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
E12	Hs00265399_s1	PTAF R	platelet-activating factor receptor provided by HGNC	<p>This gene encodes a seven-transmembrane G-protein-coupled receptor for platelet-activating factor (PAF) that localizes to lipid rafts and/or caveolae in the cell membrane. PAF (1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine) is a phospholipid that plays a significant role in oncogenic transformation, tumor growth, angiogenesis, metastasis, and pro-inflammatory processes. Binding of PAF to the PAF-receptor (PAFR) stimulates numerous signal transduction pathways including phospholipase C, D, A2, mitogen-activated protein kinases (MAPKs), and the phosphatidylinositol-calcium second messenger system. Following PAFR activation, cells become rapidly desensitized and this refractory state is dependent on PAFR phosphorylation, internalization, and down-regulation. Alternative splicing results in multiple transcript variants. [provided by RefSeq, Aug 2011]</p>
F01	Hs00269492_m1	TNFR SF10A	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10 provided by HGNC	<p>The protein encoded by this gene is a member of the TNF-receptor superfamily. This receptor is activated by tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TNFSF10/TRAIL), and thus transduces cell death signal and induces cell apoptosis. Studies with FADD-deficient mice suggested that FADD, a death domain containing adaptor protein, is required for the apoptosis mediated by this protein. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
F02	Hs00271977_s1	TLR6	toll-like receptor 6 provided by HGNC	<p>The protein encoded by this gene is a member of the Toll-like receptor (TLR) family which plays a fundamental role in pathogen recognition and activation of innate immunity. TLRs are highly conserved from Drosophila to humans and share structural and functional similarities. They recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) that are expressed on infectious agents, and mediate the production of cytokines necessary for the development of effective immunity. The various TLRs exhibit different patterns of expression. This receptor functionally interacts with toll-like receptor 2 to mediate cellular response to bacterial lipoproteins. A Ser249Pro polymorphism in the extracellular domain of the encoded protein may be associated with an increased of asthma in some populations. [provided by RefSeq, Jan 2011]</p>
F03	Hs00277234_s1	IER3	immediate early response 3 provided by HGNC	<p>This gene functions in the protection of cells from Fas- or tumor necrosis factor type alpha-induced apoptosis. Partially degraded and unspliced transcripts are found after virus infection in vitro, but these transcripts are not found in vivo and do not generate a valid protein. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
F04	Hs00353710_s1	TNFS F15	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 15 provided by HGNC	<p>The protein encoded by this gene is a cytokine that belongs to the tumor necrosis factor (TNF) ligand family. This protein is abundantly expressed in endothelial cells, but is not expressed in either B or T cells. The expression of this protein is inducible by TNF and IL-1 alpha. This cytokine is a ligand for receptor TNFRSF25 and decoy receptor TNFRSF21/DR6. It can activate NF-kappaB and MAP kinases, and acts as an autocrine factor to induce apoptosis in endothelial cells. This cytokine is also found to inhibit endothelial cell proliferation, and thus may function as an angiogenesis inhibitor. Two transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene. [provided by RefSeq, Feb 2011]</p>

F05	Hs00413978_m1	TLR1	toll-like receptor 1provided by HGNC	<p>The protein encoded by this gene is a member of the Toll-like receptor (TLR) family which plays a fundamental role in pathogen recognition and activation of innate immunity. TLRs are highly conserved from Drosophila to humans and share structural and functional similarities. They recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) that are expressed on infectious agents, and mediate the production of cytokines necessary for the development of effective immunity. The various TLRs exhibit different patterns of expression. This gene is ubiquitously expressed, and at higher levels than other TLR genes. Different length transcripts presumably resulting from use of alternative polyadenylation site, and/or from alternative splicing, have been noted for this gene. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>This gene encodes a caspase recruitment domain-containing protein that is a member of the membrane-associated guanylate kinase (MAGUK) family of proteins. Members of this protein family are scaffold proteins that are involved in a diverse array of cellular processes including cellular adhesion, signal transduction and cell polarity control. This protein has been shown to specifically interact with BCL10, a protein known to function as a positive regulator of cell apoptosis and NF-kappaB activation. Alternate splicing results in multiple transcript variants. [provided by RefSeq, Apr 2012]</p>
F06	Hs00364499_m1	CARD 14	caspase recruitment domain family, member 14provided by HGNC	<p>This gene is a member of the Ig superfamily and encodes a cell surface sialoglycoprotein expressed by cytokine-activated endothelium. This type I membrane protein mediates leukocyte-endothelial cell adhesion and signal transduction, and may play a role in the development of atherosclerosis and rheumatoid arthritis. Three alternatively spliced transcripts encoding different isoforms have been described for this gene. [provided by RefSeq, Dec 2010]</p>
F07	Hs00365486_m1	VCAM 1	vascular cell adhesion molecule 1provided by HGNC	<p>The protein encoded by this gene is a member of the TNF-receptor superfamily, and contains an intracellular death domain. This receptor can be activated by tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TNFSF10/TRAIL/APO-2L), and transduces an apoptosis signal. Studies with FADD-deficient mice suggested that FADD, a death domain containing adaptor protein, is required for the apoptosis mediated by this protein. Two transcript variants encoding different isoforms and one non-coding transcript have been found for this gene. [provided by RefSeq, Mar 2009]</p>
F08	Hs00366272_m1	TNFR SF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10bprovided by HGNC	<p>The caspase recruitment domain (CARD) is a protein module that consists of 6 or 7 antiparallel alpha helices. It participates in apoptosis signaling through highly specific protein-protein homophilic interactions. Like several other CARD proteins, CARD10 belongs to the membrane-associated guanylate kinase (MAGUK) family and activates NF-kappa-B (NFKB; see MIM 164011) through BCL10 (MIM 603517) (Wang et al., 2001 [PubMed 11259443]).[supplied by OMIM, Mar 2008]</p>
F09	Hs00367225_m1	CARD 10	caspase recruitment domain family, member 10provided by HGNC	<p>This gene was identified by its association with ectodermal dysplasia, a genetic disorder characterized by defective development of hair, teeth, and eccrine sweat glands. The protein encoded by this gene is a death domain-containing protein, and is found to interact with EDAR, a death domain receptor known to be required for the development of hair, teeth and other ectodermal derivatives. This protein and EDAR are coexpressed in epithelial cells during the formation of hair follicles and teeth. Through its interaction with EDAR, this protein acts as an adaptor, and links the receptor to downstream signaling pathways. Two alternatively spliced transcript variants of this gene encoding distinct isoforms have been reported. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
F10	Hs00369830_m1	EDAR ADD	EDAR-associated death domainprovided by HGNC	<p>The protein encoded by this gene is a member of the Toll-like receptor (TLR) family which plays a fundamental role in pathogen recognition and activation of innate immunity. TLRs are highly conserved from Drosophila to humans and share structural and functional similarities. They recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) that are expressed on infectious agents, and mediate the production of cytokines necessary for the development of effective immunity. The various TLRs exhibit different patterns of expression. This gene is preferentially expressed in immune cell rich tissues, such as spleen, lymph node, bone marrow and peripheral blood leukocytes. Studies in mice and</p>
F11	Hs00152973_m1	TLR9	toll-like receptor 9provided by HGNC	

			human indicate that this receptor mediates cellular response to unmethylated CpG dinucleotides in bacterial DNA to mount an innate immune response. [provided by RefSeq, Jul 2008]
F12	Hs00383387_m1	NKIRA S2	NFKB inhibitor interacting Ras-like 2provided by HGNC
G01	Hs00384611_m1	NKIRA S1	NFKB inhibitor interacting Ras-like 1provided by HGNC
G02	Hs00394890_m1	MAP3 K1	mitogen-activated protein kinase kinase 1, E3 ubiquitin protein ligase provided by HGNC
G03	Hs00233284_m1	IKBKB	inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase beta provided by HGNC
G04	Hs00418138_m1	IRAK1 BP1	interleukin-1 receptor-associated kinase 1 binding protein 1provided by MGI
G05	Hs00538709_m1	FADD	Fas (TNFRSF6)-associated via death domain provided by HGNC
G06	Hs00182558_m1	TRAF1 D	TNFRSF1A-associated via death domain provided by HGNC
G07	Hs00603247_m1	ZNF675	zinc finger protein 675 provided by HGNC
G08	Hs00608023_m1	BCL2	B-cell CLL/lymphoma 2 provided by HGNC

The protein encoded by this gene is a serine/threonine kinase and is part of some signal transduction cascades, including the ERK and JNK kinase pathways as well as the NF-kappa-B pathway. The encoded protein is activated by autophosphorylation and requires magnesium as a cofactor in phosphorylating other proteins. This protein has E3 ligase activity conferred by a plant homeodomain (PHD) in its N-terminus and phospho-kinase activity conferred by a kinase domain in its C-terminus. [provided by RefSeq, Mar 2012]

The protein encoded by this gene phosphorylates the inhibitor in the inhibitor/NF-kappa-B complex, causing dissociation of the inhibitor and activation of NF-kappa-B. The encoded protein itself is found in a complex of proteins. Several transcript variants, some protein-coding and some not, have been found for this gene. [provided by RefSeq, Sep 2011]

The protein encoded by this gene is an adaptor molecule that interacts with various cell surface receptors and mediates cell apoptotic signals. Through its C-terminal death domain, this protein can be recruited by TNFRSF6/Fas-receptor, tumor necrosis factor receptor, TNFRSF25, and TNFSF10/TRAIL-receptor, and thus it participates in the death signaling initiated by these receptors. Interaction of this protein with the receptors unmasks the N-terminal effector domain of this protein, which allows it to recruit caspase-8, and thereby activate the cysteine protease cascade. Knockout studies in mice also suggest the importance of this protein in early T cell development. [provided by RefSeq, Jul 2008]

The protein encoded by this gene is a death domain containing adaptor molecule that interacts with TNFRSF1A/TNFR1 and mediates programmed cell death signaling and NF-kappaB activation. This protein binds adaptor protein TRAF2, reduces the recruitment of inhibitor-of-apoptosis proteins (IAPs) by TRAF2, and thus suppresses TRAF2 mediated apoptosis. This protein can also interact with receptor TNFRSF6/FAS and adaptor protein FADD/MORT1, and is involved in the Fas-induced cell death pathway. [provided by RefSeq, Jul 2008]

This gene encodes an integral outer mitochondrial membrane protein that blocks the apoptotic death of some cells such as lymphocytes. Constitutive expression of BCL2, such as in the case of translocation of BCL2 to Ig heavy chain locus, is thought to be the cause of follicular lymphoma. Two transcript variants, produced by alternate splicing, differ in their C-terminal ends. [provided by RefSeq, Jul 2008]

			<p>The protein encoded by this gene is a member of the Toll-like receptor (TLR) family which plays a fundamental role in pathogen recognition and activation of innate immunity. TLRs are highly conserved from <i>Drosophila</i> to humans and share structural and functional similarities. They recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) that are expressed on infectious agents, and mediate the production of cytokines necessary for the development of effective immunity. The various TLRs exhibit different patterns of expression. This gene is predominantly expressed in lung, placenta, and spleen, and lies in close proximity to another family member, TLR8, on chromosome X. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p>
G09	Hs00152971_m1	TLR7	<p>toll-like receptor provided by HGNC</p>
G10	Hs00610420_m1	PTGE S	<p>prostaglandin E synthase provided by HGNC</p>
G11	Hs00738431_g1	CSF3	<p>colony stimulating factor 3 (granulocyte) provided by HGNC</p>
G12	Hs00765730_m1	1 NFKB	<p>nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1 provided by HGNC</p>
H01	Hs00907779_m1	IL2RA	<p>interleukin 2 receptor, alpha provided by HGNC</p>
H02	Hs00184839_m1	BCL10	<p>B-cell CLL/lymphoma 10 provided by HGNC</p>

			<p>This gene encodes a protein that belongs to the Rel homology domain/immunoglobulin-like fold, plexin, transcription factor (RHD/IPT) family. Members of this family regulate genes involved in apoptosis, inflammation, the immune response, and oncogenic processes. This proto-oncogene plays a role in the survival and proliferation of B lymphocytes. Mutation or amplification of this gene is associated with B-cell lymphomas, including Hodgkin's lymphoma. Single nucleotide polymorphisms in this gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and rheumatoid arthritis. Alternative splicing results in multiple transcript variants encoding different isoforms. [provided by RefSeq, Apr 2014]</p> <p>This gene is a member of the inhibitor of apoptosis (IAP) gene family, which encode negative regulatory proteins that prevent apoptotic cell death. IAP family members usually contain multiple baculovirus IAP repeat (BIR) domains, but this gene encodes proteins with only a single BIR domain. The encoded proteins also lack a C-terminus RING finger domain. Gene expression is high during fetal development and in most tumors, yet low in adult tissues. Alternatively spliced transcript variants encoding distinct isoforms have been found for this gene. [provided by RefSeq, Jun 2011]</p> <p>This gene encodes a member of the serine/threonine protein kinase family. The encoded protein, a component of a cytokine-activated protein complex that is an inhibitor of the essential transcription factor NF-kappa-B complex, phosphorylates sites that trigger the degradation of the inhibitor via the ubiquitination pathway, thereby activating the transcription factor. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>The protein encoded by this gene is a member of the TNF-receptor superfamily. This protein is one of the major receptors for the tumor necrosis factor-alpha. This receptor can activate NF-kappaB, mediate apoptosis, and function as a regulator of inflammation. Antiapoptotic protein BCL2-associated athanogene 4 (BAG4/SODD) and adaptor proteins TRADD and TRAF2 have been shown to interact with this receptor, and thus play regulatory roles in the signal transduction mediated by the receptor. Germline mutations of the extracellular domains of this receptor were found to be associated with the autosomal dominant periodic fever syndrome. The impaired receptor clearance is thought to be a mechanism of the disease. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>This gene has been found to be recurrently rearranged in chromosomal translocation with two other genes - baculoviral IAP repeat-containing protein 3 (also known as apoptosis inhibitor 2) and immunoglobulin heavy chain locus - in mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. The protein encoded by this gene may play a role in NF-kappaB activation. Two alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been described for this gene. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>The protein encoded by this gene is a member of the Toll-like receptor (TLR) family which plays a fundamental role in pathogen recognition and activation of innate immunity. TLRs are highly conserved from Drosophila to humans and share structural and functional similarities. They recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) that are expressed on infectious agents, and mediate the production of cytokines necessary for the development of effective immunity. The various TLRs exhibit different patterns of expression. This gene is expressed most abundantly in peripheral blood leukocytes, and mediates host response to Gram-positive bacteria and yeast via stimulation of NF-kappaB. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>The encoded protein, a member of the tumor necrosis factor family, is a cytokine produced by lymphocytes. The protein is highly inducible, secreted, and forms heterotrimers with lymphotoxin-beta which anchor lymphotoxin-alpha to the cell surface. This protein also mediates a large variety of inflammatory, immunostimulatory, and antiviral responses, is involved in the formation of secondary lymphoid organs during development and plays a role in apoptosis. Genetic variations in this gene are associated with susceptibility to leprosy type 4, myocardial infarction, non-Hodgkin's lymphoma, and psoriatic arthritis. Alternatively spliced transcript variants have been</p>
H03	Hs00968436_m1 REL	<p>v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog provided by HGNC</p>	
H04	Hs00977611_g1 BIRC5 ,EPR1	<p>baculoviral IAP repeat containing 5 provided by HGNC</p>	
H05	Hs00989507_m1 CHUK	<p>conserved helix-loop-helix ubiquitous kinase provided by HGNC</p>	
H06	Hs01042313_m1 TNFR SF1A	<p>tumor necrosis factor receptor superfamily member 1 provided by HGNC</p>	
H07	Hs00198984_m1 1 MALT	<p>MALT1 paracaspase provided by HGNC</p>	
H08	Hs00152932_m1 TLR2	<p>toll-like receptor 2 provided by HGNC</p>	
H09	Hs00236874_m1 LTA	<p>lymphotoxin alpha provided by HGNC</p>	

		observed for this gene. [provided by RefSeq, Jul 2012]
H10	Hs00178289_m1 AKT1	<p>The serine-threonine protein kinase encoded by the AKT1 gene is catalytically inactive in serum-starved primary and immortalized fibroblasts. AKT1 and the related AKT2 are activated by platelet-derived growth factor. The activation is rapid and specific, and it is abrogated by mutations in the pleckstrin homology domain of AKT1. It was shown that the activation occurs through phosphatidylinositol 3-kinase. In the developing nervous system AKT is a critical mediator of growth factor-induced neuronal survival. Survival factors can suppress apoptosis in a transcription-independent manner by activating the serine/threonine kinase AKT1, which then phosphorylates and inactivates components of the apoptotic machinery. Mutations in this gene have been associated with the Proteus syndrome. Multiple alternatively spliced transcript variants have been found for this gene. [provided by RefSeq, Jul 2011]</p> <p>This gene is a member of the TNF-receptor superfamily. The encoded protein is a receptor on antigen-presenting cells of the immune system and is essential for mediating a broad variety of immune and inflammatory responses including T cell-dependent immunoglobulin class switching, memory B cell development, and germinal center formation. AT-hook transcription factor AKNA is reported to coordinately regulate the expression of this receptor and its ligand, which may be important for homotypic cell interactions. Adaptor protein TNFR2 interacts with this receptor and serves as a mediator of the signal transduction. The interaction of this receptor and its ligand is found to be necessary for amyloid-beta-induced microglial activation, and thus is thought to be an early event in Alzheimer disease pathogenesis. Mutations affecting this gene are the cause of autosomal recessive hyper-IgM immunodeficiency type 3 (HIGM3). Multiple alternatively spliced transcript variants of this gene encoding distinct isoforms have been reported. [provided by RefSeq, Nov 2014]</p> <p>The protein encoded by this gene is a member of the Toll-like receptor (TLR) family which plays a fundamental role in pathogen recognition and activation of innate immunity. TLRs are highly conserved from Drosophila to humans and share structural and functional similarities. They recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) that are expressed on infectious agents, and mediate the production of cytokines necessary for the development of effective immunity. The various TLRs exhibit different patterns of expression. This receptor is most abundantly expressed in placenta and pancreas, and is restricted to the dendritic subpopulation of the leukocytes. It recognizes dsRNA associated with viral infection, and induces the activation of NF-kappaB and the production of type I interferons. It may thus play a role in host defense against viruses. Use of alternative polyadenylation sites to generate different length transcripts has been noted for this gene. [provided by RefSeq, Jul 2008]</p> <p>v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1 provided by HGNC</p> <p>CD40 molecule, TNF receptor superfamily member 5 provided by HGNC</p> <p>toll-like receptor 3 provided by HGNC</p>
H11	Hs00374176_m1 CD40	
H12	Hs00152933_m1 TLR3	